FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 578

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Edith CALVET-GUERILLON

Née le 28 Novembre 1938 à NEUILLY-S/SEINE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

SUR UN CAS PARTICULIER DE CARENCE EN ANTICORPS

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Edith CALVET-GUERILLON

Née le 28 novembre 1938 à Neuilly s/Seine

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

SUR UN CAS PARTICULIER DE CARENCE EN ANTICORPS

-:-

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN	Georges BROUET
1er assesseur	Daniel BARGETON
2e assesseur	Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

MM.

Biophysique médicale
à titre personnel ..... KELLERSHOHN (L)
- - ..... GOUGEROT (L)
- - ..... ROUCAYROL (J.Cl
Cancérologie expérimentale ..... MATHE (G)
Génétique fondamentale ..... LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie ..... COUJARD (R) / TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
à titre personnel ..... RACADOT (J)
Microbiologie ..... FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie ..... TOURNIER (P)
à titre personnel ..... BARBIER (P)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.P)
à titre personnel ..... LOEPER (J)
Pharmacologie ..... BOISSIER (J.R) / LECHAT (P)
Physiologie ..... BARGETON (D) / MALMEJAC (J) / PARROT (J)
à titre personnel ..... DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports ..... SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale ..... FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ..... COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive ..... BOYER (J)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie ..... DEROBERT (L)
Pathologie exotique ..... BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale ..... BUGE (A) / BRICAIRE (H) / CORNET (A) / HOUSSET (E) / LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

MM.

Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)		ANDRE (R)
- -	-	BOUSSER (J)
- -	-	DREYFUS (B)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	PEQUIGNOT (H)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
	-	CONTE (M)
	-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y)
- -	(Pitié)	RAMBERT (P)
- -	(Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch)
à titre personnel		GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J)
à titre personnel		RICHET (G)
- -		CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISSAUD (H)
à titre personnel		LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M) / LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) / KUSS (R) / N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale	CECCAL (P) HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET (J) GREMY (F) PELLERIN (P)
Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mme FORGET (F) Mlles DUMAITRE (P) LAURENT(H),LE NOIR
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes PARENTS

A mes BEAUX-PARENTS

A Madame Yvonne FLAMAND

A mon MARI

A ma FILLE

A ma FAMILLE

A mes AMIS

Avec toute mon affection

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie médicale et
sociale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital St-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde admiration

A Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

Cette thèse a été réalisée
dans son service

Avec nos remerciements
sincères pour son aide
et sa gentillesse

A Mademoiselle le Docteur Raymonde GRUMBACH

Assistante des Hôpitaux

Elle a inspiré et guidé
cette thèse

Qu'elle trouve ici l'expres-
sion de notre sincère
gratitude et de notre
admiration

A Monsieur le Professeur Agrégé

Maxime SELIGMANN

Il nous a aidée dans ce travail

Avec nos remerciements

A Monsieur le Docteur VESIN

Avec nos sincères remerciements pour les conseils qu'ils nous a donnés

A nos Maîtres d'Externat :

MM. le Docteur Pierre BARRAGUE

le Docteur Maurice PEUTEUIL

le Professeur Agrégé André MEYER

le Docteur Maurice CLAISSE

le Docteur Robert WORMS

le Docteur Bernard JAMAIN

le Docteur Maurice KAPLAN

Avec nos remerciements
pour leur enseignement

A Monsieur le Professeur Jean PAILLAS

Chef du Service d'Anatomie pathologique
de l'Hôpital Bicêtre

Avec qui nous avons la joie
de travailler

En témoignage de notre
dévouement et de notre
amitié

A Messieurs les membres du Jury

Avec mon profond respect

SUR UN CAS PARTICULIER DE CARENCE

EN ANTICORPS

-:-

P L A N

CHAPITRE I - INTRODUCTION

CHAPITRE II - OBSERVATION

I - Histoire clinique
II - Les examens de laboratoire
III - Les examens histologiques après biopsies ou ponctions

CHAPITRE III - LES IMMUNOGLOBULINES ET LEUR PATHOLOGIE

I - Généralités sur les Immunoglobulines
II - Historique de la pathologie des Immunoglobulines

CHAPITRE IV - L'IMMUNITE HUMORALE ET CELLULAIRE DE PASCAL P..

I - L'immunité humorale
II - L'immunité cellulaire

CHAPITRE V - EVOLUTION

CHAPITRE VI - ETIOLOGIE

CHAPITRE VII - CONCLUSIONS

CHAPITRE VIII - BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

-:-

INTRODUCTION

-:-

Cette thèse est fondée sur l'observation d'un petit garçon Pascal P..., vu pour la première fois à l'hôpital alors qu'il était âgé d'1 an, cachectique, infecté et anémique.

L'histoire clinique, les examens de laboratoire nous ont permis de considérer que cet enfant avait une incompétence immunologique particulière dont nous allons discuter la place parmi les syndromes de carence immunitaire.

La pathologie des immunoglobulines a été depuis 16 ans l'objet de nombreux travaux et des cas cliniques variés ont été rapportés.

Il est habituel de distinguer d'une part les carences globales en immunoglobulines, atteignant à des degrés variables le taux des trois principales immunoglobulines ; d'autre part les carences dissociées dont il existe d'assez nombreuses variétés.

Les signes cliniques, les résultats des examens de laboratoire sont différents selon les cas, mais, il existe cependant des points communs à toutes les observations décrites.

Pour la clinique, ce sont les infections répétées.

Pour l'histologie, ce sont les perturbations de l'architecture du système lymphatique.

Pour la biologie, c'est le syndrome de carence en anticorps naturels, acquis par les antigènes microbiens et viraux ou suscités par les antigènes vaccinaux injectés.

Enfin, ces troubles sont fréquemment congénitaux et les travaux actuels permettent d'attribuer une origine génétique à un certain nombre de ces syndromes.

Nous allons d'abord présenter la maladie et le syndrome biologique de Pascal P.. Puis nous essaierons de préciser les analogies qui rapprochent notre malade et les particularités qui le distinguent de certains cas précédemment décrits.

Nous étudierons enfin l'évolution sous traitement, puis l'aspect anatomique, avant d'envisager le problème étiologique que pose cette maladie.

-:-

CHAPITRE II

-:-

OBSERVATION

-:-

I - Histoire clinique

Pascal P.. est né le 21 mars 1964 ; c'est le premier enfant de parents bien portants ; la naissance est normale, après une grossesse sans incident ; à la naissance, Pascal P.. pèse 3,140 kg et mesure 49 cm. Cependant, il s'élève mal. Dès les premières semaines de sa vie, il a des rhinopharyngites fébriles, fréquentes. A 3 mois il est anorexique et devient hypotrophique. Le dépérissement continu amène les courbes staturales et pondérales à la 3e déviation standard, au-dessous de la moyenne. Devant la répétition de ces rhinopharyngites, le médecin de famille fait pratiquer une adénoïdectomie en octobre 1964 (l'enfant a alors 7 mois). Cette intervention n'entraîne aucune amélioration : les rhinopharyngites fébriles persistent, tandis que l'anorexie et l'hypotrophie s'accentuent. Les courbes pondérales et staturales s'infléchissent au-dessous de la 3e déviation standard. A 11 mois, l'enfant pèse 7,100 kg et mesure 69 cm.

Ces troubles vont décider l'hospitalisation à Bretonneau le 21 mars 1965. On est alors en présence d'un petit garçon pâle, infecté, cachectique, à l'abdomen augmenté de volume. Une numération formule sanguine faite en début d'hospitalisation nous révèle une anémie à

3 500 000 globules rouges. A ces signes cliniques du début, vont s'en ajouter d'autres, au cours de l'évolution qui vont pouvoir être classés pour la clarté de cet exposé en différents syndromes.

A - Les infections

Les infections des voies respiratoires supérieures ont été, nous l'avons vu, les premières en date ; les rhinites fébriles à répétition avaient motivé l'adénoïdectomie en octobre 1964.

En dépit de ce traitement, la rhinite purulente permanente persiste et l'amygdalectomie faite en octobre 1965 retire des amygdales énormes. Elle entraîne peu d'amélioration : la rhinite est moins intense, mais la cachexie persiste et l'hypocratisme digital apparaît.

D'autres infections surviennent et souvent se mêlent ; ce sont :

- des diarrhées fébriles à germes divers,
- des otites nombreuses
  - à colibacilles
  - à pyocyaniques
  - à candida
  - à staphylocoques

nécessitant des paracentèses.

- des infections cutanées
  - un abcès à la fesse incisé en janvier 1966
  - des éruptions à type d'eczéma sur les membres et sur le thorax
- des infections urinaires
  - à proteus en juillet 1966
  - à klebstiella en octobre 1966
- des périodes fébriles sans localisation apparente se produisent souvent et à l'occasion

de l'une d'elle, une hémoculture est positive à un streptocoque non hémolytique.

- Mais surtout des pneumopathies répétées et de plus en plus graves vont marquer l'évolution à partir d'octobre 1966 : infections pulmonaires à pyocyanique et staphylocoque pathogène. A partir de ce moment, l'enfant est resté en permanence sous antibiotiques ; chaque fois que l'amélioration de son état semblait permettre une diminution de ce traitement, une rechute se produisait ; en particulier en avril 1967 il se produit une infection pulmonaire très grave à l'occasion de laquelle on recherche vainement pneumocystes, mycoplasmes et B.K. Il y a de façon presque constante à partir de juillet 1967 des accès de toux avec cyanose, accompagnées de sueurs profuses.

De nombreux clichés pulmonaires sont faits et montrent toujours les mêmes images :

A droite : opacité non homogène du lobe supérieur : segment apical et dorsal et de la pyramide basale, avec comblement du cul -de-sac pleural et ligne bordante. Visibilité et élargissement de la petite scissure.

A gauche : importantes opacités péri-hilaires Le coeur est globuleux; il y a une saillie de l'arc inférieur droit.

B - Le syndrome digestif

Au début de l'évolution, on ne note pas de troubles digestifs. Les premiers troubles du transit apparaissent en octobre 1965 alors que l'enfant est hospitalisé depuis 7 mois et est âgé de 19 mois. Les selles deviennent plus nombreuses, plus abondantes, mais sont d'aspect

normal. Elles vont par la suite devenir glaireuses, encore plus abondantes : quatre selles par jour, d'un poids de deux à trois cents grammes avec un pH à tendance acide en janvier 1966 ; mais il n'y a pas de stéatorrhée. Un régime sans gluten est prescrit, dans la crainte d'une malabsorption secondaire à la dyspepsie; il n'entraîne pas d'amélioration et la dyspepsie glaireuse persiste.

C - Le syndrome hématologique

L'enfant a une anémie hypochrome. Le taux d'hémoglobine le 25.1.1966 est de 6 g, 7 p.cent. Cette anémie résiste au traitement martial : l'enfant recevait chaque jour 200 mg de Fumarate ferreux.

Cette anémie se manifeste surtout par des poussées de déglobulisation :
- en mai 1966 2 250 000 globules rouges
- en juin 1966 1 900 000 " "
- en juillet 1966 1 250 000 " "
- en décembre 1966 1 700 000 " "

L'anémie s'accompagne d'une hépato splénomégalie. Dès le premier examen, la rate est augmentée de volume.

Par contre, le foie a longtemps paru normal à l'examen clinique. En octobre 1966, on constate, pour la première fois, un débord du foie de deux travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Depuis l'hépato splénomégalie a subi des variations ; elle a diminué sans jamais revenir à la normale.

Divers diagnostics furent évoqués devant l'ensemble de ces symptômes.

. La maladie fibro kystique du pancréas a été éliminée :
- les électrolytes de la sueur sont normaux
- il n'y a pas d'insuffisance du pancréas examiné, comme en témoignent :
  - une activité trypsique normale des selles
  - une iodurie provoquée normale.

. Un syndrome de malabsorption a été envisagé et en particulier, la maladie coeliaque chez cet enfant hypotrophique à abdomen volumineux et aux membres grêles, et ayant une diarrhée chronique mais, ni le laboratoire (test de xylose, recherche de stéatorrhée) ni le régime ne confirment cette hypothèse.

. Plusieurs autres diagnostics furent aussi écartés :

- un syndrome de Wishott Aldrich évoqué en raison d'une dermatose mais infirmé en raison d'un taux normal de plaquettes.

- une maladie du système réticulo-endothélial a été longtemps discuté étant donné l'anémie et la splénomégalie. Le problème diagnostic se déplace après la découverte d'une carence immunitaire à l'immunoélectrophorèse du 26.1. 1966. Celle-ci révèle l'effondrement des Ig A coïncidant avec l'augmentation importante du taux des Ig G et des Ig M.

II - Les examens de laboratoire

De très nombreux examens complémentaires ont été pratiqués tant à l'hôpital Bretonneau dans le service du Docteur KAPLAN que dans d'autres hôpitaux, et nous tenons à remercier

ici pour leur concours à cette observation Messieurs les Docteurs : M. SELIGMANN, F.L. GIRARD, Y. NAJEAN, JOS, CATTAN, SAUVEGRAIN, J.P. THIERRY.

A - Etude du sang et de la moelle

. Les numérations et formules sanguines ont objectivé l'anémie hypochrome déjà signalée. Cette anémie accompagnée d'hépato splénomégalie et de poussées de déglobulisation a été étudiée au cours d'un séjour de l'enfant à l'Hôpital Saint Louis où une exploration par le radio fer 69 a été pratiquée en octobre 1966.

Conclusions de cet examen : "cas remarquable de très grande hémolyse prématurée, uniquement splénique ; quatre hématies sur une meurent à la sortie, essentiellement dans la rate. Cet énorme renouvellement explique une carence martiale modérée. La très bonne compensation des centres comporte une mise en route de la rate.

Une splénectomie est alors proposée pour soulager l'enfant de son hémolyse. Cette splénectomie ne sera pas faite en raison du mauvais état général de l'enfant, de la fréquence des infections et du danger de voir augmenter le risque infectieux après splénectomie. Une étude de l'absorption digestive du fer a montré un taux d'absorption de 12 p.cent au lieu de 35 p.cent normalement. Mais cet examen n'a pas grande valeur en raison de l'existence d'une diarrhée chronique.

Les numérations ont également montré un taux variable des leucocytes. Une leucopénie transitoire a été observée au début de l'évolution, suivie d'un rétablissement à des chif-

fres normaux. Nous avons noté ci-dessous quelques chutes du taux des leucocytes :
3000 en avril 1966
3800 en août 1966
4000 en janvier 1967

Cette leucopénie ne s'accompagne pas de granulopénie, mais il existe une lymphopénie qui va être constante pendant une grande partie de l'évolution ; de 500 lymphocytes le premier jour de l'hospitalisation, un chiffre plus bas encore (300 environ) en mai 1966.

Enfin, nous notons la présence fréquente de plasmocytes dans les formules sanguines, 1 à 2 p.cent en général, avec de temps à autre des pourcentages un peu plus élevé :
7 p.cent en mai 1967
5 p.cent en juillet 1967
4 p.cent en octobre 1967.

. Nous avons étudié la moelle osseuse. Une ponction de moelle faite en février 1966 nous a montré une moelle riche avec des mitoses sur la lignée érythroblastique : 1,4 p.cent. Nous y trouvons quelques lymphocytes atypiques dont les noyaux sont épais, à chromatine lache, un peu encochés. Aucun élément parasitaire n'est retrouvé. Il y a de très rares mégacarycytes en queue de frottis. On ne note pas de cellules anormales. Un frottis de moelle ne montre pas de sidéroblastes.

B - Etude des protéines plasmatiques

I°- L'électrophorèse des protéines nous montre :

albumine 46 %
globulines 54 %

avec α_1 3 %
α_2 14 %
β 9 %
γ 28 %

Il y a donc augmentation du taux des gammaglobulines. Mais le tableau clinique très particulier fait de ces infections à répétition nous a incité à étudier les immunoglobulines de cet enfant et nous avons fait des immunoélectrophorèses.

Résultats des immunoélectrophorèses :

Toutes les immunoélectrophorèses faites ont été identiques :
absence d'Ig A Ig A < 25 α /ml
augmentation des Ig G et des Ig M surtout.

En ce qui concerne les Ig G, il y a une prédominance des molécules à chaînes légères lambda sur les molécules à chaînes légères kappa.

2°- Les immunoglobulines ont également été étudiées par l'ultra centrifugation qui a montré trois constituants :

	coefficient de sédimentation à 20°C	concentration relative
S1	4,08	47,48 %
S2	5,79	47,84 %
S3	15,94	4,68 %

Le pourcentage de 4,68 p.cent pour les macroglobulines est plus bas que celui que nous attendions étant donné le taux des Ig M, mais il est tout de même élevé par rapport au taux normal qui est de 3 p.cent. Il y a enfin une très importante concentration de constituants S2, correspondant à l'élévation des Ig G.

3°- Nous avons également recherché les immunoglobulines A dans les sécrétions salivaires et nasales. Cette recherche est demeurée négative. L'immunoélectrophorèse de la salive a montré l'existence de la pièce de transfert mais n'a pas révélé d'Ig A. Le mucus nasal concentré jusqu'à 2 mg de protéines par cc ne contient pas non plus d'Ig A.

4°- L'étude des anticorps circulant chez cet enfant était primordiale, puisque les immunoglobulines ont un rôle fondamental dans leur formation.

a) Anticorps naturels

Le groupe sanguin de l'enfant est O+. Le dosage des isohemagglutinines par la mesure de N4 (hématies agglutinées par mm3 à 4°C) révèle :

N4 anti A	393 000	Normale	⩾ 1 000 000
N4 anti B	151 000	Normale	⩾ 700 000

Il y a une pauvreté des anticorps naturels qui fait douter de l'efficacité des Ig M dont le taux dépasse cependant la normale.

b) Anticorps acquis par contact avec des antigènes microbiens et mycosiques

Le dosage des antistreptolysines est à 20 U par ml en avril 1966, ce qui est très peu pour un enfant qui a eu de si nombreuses infections rhino pharyngées. Il n'existe aucun anticorps contre le candida albicans malgré l'existence de candidose intestinale et la présence à plusieurs reprises de candida dans l'expectoration.

c) Dosage des anticorps acquis après vaccination

L'enfant a reçu à 9 mois la première injec-

tion d'une vaccination par le D.T.Coq qui a ensuite été abandonnée. Le taux d'anticorps mesuré le 25 avril 1966 était de moins de 1/20 d'un anti D et de moins de 1/500 d'un anti T. Une nouvelle série de vaccin D.T. coq pratiquée en juin, août, septembre 1966 a entraîné une élévation modeste des anticorps : le taux d'anticorps anti D étant compris entre 1/200 et 1/10, mais le taux d'anticorps anti T était compris entre 1/500 et 1/300.

La vaccination T.A.B. faite en mars 1967 a été suivie à quelques jours par le dosage des anticorps. La réponse antigénique est dissociée ; seuls les anticorps vis-à-vis des agglutinines H s'élèvent :

avril 1967 TH 1/600
AH 1/600
BH 1/800

Le séro diagnostic est négatif vis-à-vis de TO, BO, HO, CO, CH. L'ascension des agglutinines O est attribuée à l'Ig M ne s'est donc pas produite.

L'enfant a reçu en décembre 1964 une première injection de vaccin antipolymyélitique qui n'a pas été renouvelée par la suite.

Au contrôle du 25 avril 1966, le sérum est "triple négatif". Trois injections de vaccin inactivé sont faites par la suite, et il n'y a pratiquement pas d'ascension des anticorps après cette série de vaccination :

septembre 1966

+ à 1/20 pour le type I
  négatif pour le type II
+ à 1/20 pour le type III

en février 1967

négatifs pour le type I et II
+ à 1/40 pour le type III

Six mois après la dernière injection de vaccin, on administre le vaccin vivant, atténué oral, les anticorps s'élèvent et atteignent
1/120 pour le type I
1/320 pour le type II et III

Les deux modes de vaccinations mettent en jeu des groupes différents de cellules immunologiquement compétentes. Le contraste des résultats obtenus agit comme un marqueur de la paralysie immunitaire dissociée.

Chez cet enfant lymphopénique, nous avons étudié l'hypersensibilité retardée, les petits lymphocytes étant considérés comme les supports de cette réaction. Tous les tests d'hypersensibilité retardée utilisés ont été négatifs aux lectures faites 10 minutes, 24, 48 heures et 4 jours après l'injection intra dermique. Nous avons testé la candidine aux dilutions : Ca 5 Ca 4 Ca 3. Cette dernière a produit une très petite rougeur de 2 mm à 48 heures. Le vaccin CCB Pasteur, le staphylocoque à 1/100, le streptocoque au 1/100 n'ont produit aucune réaction.

L'essai de sensibilisation au dinitrophénobenzène a échoué. Le test de révélation est resté négatif.

La culture des lymphocytes en flacons témoins et les flacons contenant de la phytohémagglutinine de type D a montré au 3e jour 35 p.cent de lymphocytes stimulés en P.H.A. contre 2 p.cent en tubes témoins et au 4e jour, 41 p.cent en P.M.A. et 4 p.cent en tubes témoins. La transformation est appréciable et les lymphocytes ont une attitude normale à la

transformation lymphoplastique.

L'étude de l'immunité fournit des réponses dissociées et permet de commencer à classer les résultats des stimulations antigéniques par rapport aux immunoglobulines et à leurs supports cellulaires. La faiblesse des réponses aux vaccins D.T. et anti poliomyélitique injectable fait augurer de la mauvaise qualité des Ig G et leur énorme excès pondéral ne comble pas le déficit qualitatif.

Pour les Ig M la même conclusion s'impose en vertu de l'absence d'Isohemagglutinine et de l'absence d'immunisation vis-à-vis de l'agglutinine O dans les jours suivant la vaccination T.A.B.

La bonne réponse au vaccin antipoliomyélitique oral incite à chercher une immoglobuline locale plus efficace que l'immunoglobuline sérique. Quant à l'absence d'hypersensibilité retardée vis-à-vis des agglutinines microbiens fongiques et chimiques avec lesquels l'enfant a eu des contacts vérifiés, elle s'apparente à celle qui caractérise l'alymphocytose.

III - Examens histologiques après biopsies ou ponctions

Le diagnostic de carence en immunoglobulines nous a conduit à pratiquer certaines biopsies.

a) ganglions lymphatiques

Deux biopsies ganglionnaires ont été faites. La première a porté en janvier 66 sur un ganglion inguinal. Elle a montré un remaniement structural avec absence de centres germinatifs, une prolifération réticulo histiocytaire, un aspect histologique relativement uniforme avec présence de lymphocytes. La deuxième biopsie a

été pratiquée en février 1967 sur un ganglion axillaire.

Comparant ce ganglion avec la première biopsie, on est frappé de trouver une ébauche structurale avec des centres germinatifs volumineux et très pauvrement lymphocytaires. Tout le réseau sinusien de ce ganglion, que ce soient les sinus corticaux ou les sinus médullaires, est envahi par une prolifération de cellules réticulaires à activité macrophagique avec un cytoplasme finement vacuolé. On retrouve quelques petits nids de polynucléaires avec également de très rares plasmocytes.

b) Foie

Une biopsie hépatique faite à la même époque révèle :
les espaces portes de ce foie sont occupés par des infiltrats nodulaires assez monomorphes de cellules de type histiocytaire avec des cellules dont la position des noyaux à un pôle et l'aspect de la chromatine permettent de les rattacher aux plasmocytes malgré l'absence d'exoplasme clair. Les cellules édifient une trame réticulinique très dense. Le parenchyme proprement dit est normal et non infiltré.

c) Muqueuse digestive

Par deux fois, les Docteurs CATTAN et JOS ont tenté une biopsie du grêle qui n'a pu être réalisée, l'enfant ayant fait à chaque fois une crise de cyanose à l'introduction du tube.

Nous avons fait une biopsie rectale le 16 mai 1967. Le résultat est le suivant : l'épithélium rectal présente quelques ulcérations recouvertes d'un enduit fibrinoleucocytaire. Il ne peut s'agir que d'artefacts traumatiques. Les tubes glandulaires ne présentent aucun si-

gne d'atrophie. Le chorion de la muqueuse est infiltré de cellules représentées pour la plupart par des plasmocytes d'aspect polymorphe avec souvent un cytoplasme réduit, un noyau parfois assez volumineux, beaucoup plus rarement des petites inclusions cytoplasmiques. Les follicules lymphoïdes sont mal structurés. A signaler la rareté des éosinophiles habituellement rencontrés en plus grand nombre dans les muqueuses digestives.

d) Rate

Une ponction de rate a montré :
une métaplasie myéloïde de la rate qui ne peut en aucun cas être synonyme de lésion maligne chez un enfant de cet âge (M. SELIGMANN).

e) En microscopie électronique, ont été étudiés :
d'une part les plasmocytes, cellules essentielles pour la production des immunoglobulines et les lymphocytes ; aucune anomalie n'a été retrouvée.
D'autre part, les macrophages précèdent les plasmocytes dans la réponse immunitaire. Ceux-ci se sont avérés anormaux avec présence de nombreuses inclusions denses.

IV - Chez cet enfant dont les troubles sont congénitaux, nous faisons :

un caryotype qui est normal
une enquête familiale qui nous a révélé notamment que les immunoglobulines paternelles et maternelles sont normales.

CHAPITRE III

-:-

LES IMMUNOGLOBULINES ET LEUR PATHOLOGIE

-:-

Ce chapitre comporte d'abord un rappel succinct des caractères physico chimiques des immunoglobulines. Nous résumerons ensuite l'historique de la pathologie des immunoglobulines.

I - Généralités sur les immunoglobulines

Les immunoglobulines ou gamma globulines sont des protéines plasmatiques synthétisées par certaines cellules dites immunologiquement compétentes : les lymphocytes et les plasmocytes. Ces cellules, en réponse à une agression antigénique, forment des anticorps, les immunoglobulines. Le poids moléculaire, la mobilité électrophorétique, l'antigéminité sont caractéristiques dans ces protéines qui détiennent en commun l'activité anticorps de l'organisme. Nous n'aurons en vue que les trois grandes classes d'immunoglobulines.

Nouvelle nomenclature (1964)	Ancienne nomenclature
les Ig A	(ex β_2 A)
les Ig C	(ex γ_2)
les Ig M	(ex β_2 M)

Chacune des grandes classes d'immunoglobulines est formée par deux paires de chaînes polypytidiques :
une paire de chaînes lourdes
une paire de chaînes légères.

Les chaînes lourdes sont spécifiques de chaque classe d'immunoglobulines ; tandis que les chaînes légères sont communes à toutes les immunoglobulines. Ces chaînes légères sont de deux types :
les chaînes légères Kappa
les chaînes légères Lambda.

Chaque molécule d'immunoglobuline compote ainsi deux chaînes lourdes spécifiques A, G ou M et
soit deux chaînes légères Kappa
(60 à 65 p.cent des molécules d'Ig sont de ce type)
soit deux chaînes légères lambda
(30 à 35 p.cent des molécules d'Ig sont de ce type).

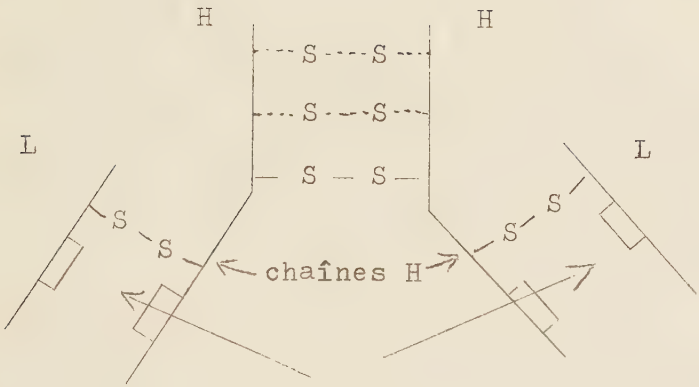
A) Les immunoglobulines G

Ce sont les plus importantes. Elles contiennent 2,5 p.cent d'hydrates de carbone. Leur poids moléculaire est de 160 000. Elles ont une vitesse de sédimentation à 7 S.

1°- Structure d'une molécule d'Ig G

Elle est formée nous l'avons vu par :
2 chaînes lourdes
2 chaînes légères

Chaque chaîne légère est liée à la chaîne lourde par un pont disulfure et chaque chaîne lourde est reliée à l'autre par au moins un pont disulfure. Cette configuration est commune à toutes les molécules d'Ig.

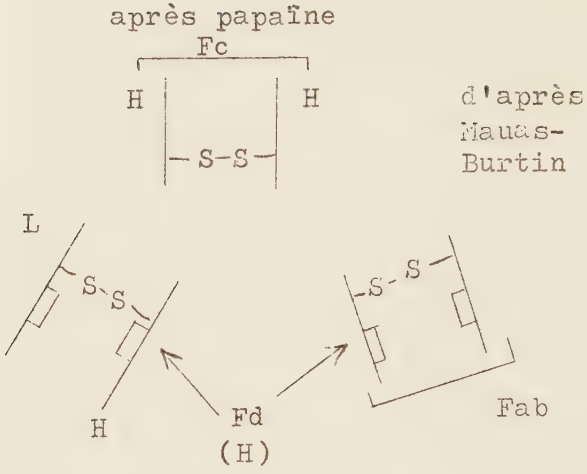


Sites de combinaison avec l'antigène

Il est possible de rompre les liaisons disulfures et de séparer les chaînes légères des chaînes lourdes.

En rompant par protéolyse enzymatique, les lésions peptidiques, on obtient plusieurs fragments.

Après papaïne, on trouve :
un fragment cristallisable FC = il contient environ la moitié des deux chaînes lourdes, deux fragments F ab formés par les deux autres moitiés des chaînes lourdes qui restent liées aux chaînes légères. La partie des chaînes lourdes contenues dans le fragment F ab est appelée fragment F d



Ce sont les fragments F ab qui sont les deux sites de combinaison avec l'antigène.

Le fragment Fc n'a pas de fonction anticorps mais a d'autres propriétés :
- réaction avec les facteurs rhumatoïdes
- fixation du complément
- sensibilisation de la peau du Cobaye
- transfert actif au niveau du placenta
- réglage du catabolisme de l'Ig G.

2e caractéristiques antigéniques des Ig G

Les chaînes lourdes des Ig G sont antigéniquement différentes des chaînes légères d'Ig G.

Il existe des groupes antigéniques spécifiques des chaînes lourdes d'Ig G, absents des chaînes légères et des chaînes lourdes des autres Ig. Les symboles des constituants spécifiques aux chaînes lourdes d'Ig G sont γ. Ainsi les molécules d'Ig G peuvent avoir pour formule $\gamma_2 \lambda_2$ ou $\gamma_2 \chi_2$ (λ et χ étant les formules des chaînes légères lombda et kappa).

L'analyse antigénique des chaînes lourdes γ des Ig G a montré qu'il existait au moins quatre sous groupes présentant des variétés antigéniques dénommées γ_1 γ_2 γ_3 γ_4.

3e caractéristiques génétiques

L'hétérogénéité des Ig G sur le plan antigénique comprend également les groupes antigéniques de spécificité génétique Gm et Im V. Les groupes Gm sont des antigènes génétiquement contrôlés et caractérisent les chaînes γ des Ig G. Il existe 26 groupes Gm décrits (83).

Les facteurs Im V se trouvent uniquement sur les chaînes légères Kappa. On connaît 3 groupes Im V. Les groupes génétiques constituent des marqueurs permettant l'étude de la transmission héréditaire des chaînes polypétidiques (Mawas Burtin).

Les Ig G passent à travers le placenta. A la naissance le taux des Ig G est parallèle à celui des Ig G maternelles, puis le taux des Ig maternelles diminue progressivement (97-65). On n'a que récemment montré, qu'une très petite quantité d'Ig G de sérum du cordon appartient au groupe Gm de l'enfant, lorsque celui-ci est différent de celui de la mère, prouvant la synthèse foetale (88).

Par ailleurs, la synthèse d'Ig G par le nourrisson est valable dès la 4e semaine. Chez un enfant âgé d'1 an, le taux est environ la moitié de celui de l'adulte. Un enfant âgé de 4 ans, a un taux comparable à celui d'un adulte. Mais un retard de maturation est possible (88).

Les Ig G qui représentent 75 p.cent des immunoglobulines du sérum humain normal, détien-

nent 95 p.cent de l'activité anticorps du sérum ; elles sont seules capables de neutraliser les toxines bactériennes et la carence en Ig G se traduit par des troubles graves.

B) Les immunoglobulines A

Elles contiennent 8,5 p.cent d'hydrates de carbone.

Leur poids moléculaire est de 160 000. Elles forment des polymères et à l'ultracentrifugation, elles sédimentent à des vitesses 7S, mais aussi 9S, 11S, 13S et 15S.

La structure moléculaire de l'Ig A est comparable à celle de l'Ig G. Deux chaînes lourdes α (α définissant le groupe antigénique spécifique de la chaîne lourde d'Ig A) et deux chaînes légères soit kappa, soit lambda. L'Ig A maternelle ne passe pas à travers le filtre placentaire et, dans le sang du cordon on ne retrouve que des traces d'Ig A. La production d'Ig A commence environ 25 jours après la naissance. Le taux augmente très lentement et, chez un enfant âgé de 4 ans, elle n'est souvent égale qu'à la moitié du taux retrouvé chez l'adulte. C'est vers 8 à 10 ans en général, qu'un enfant a un taux d'Ig A plasmatique comparable à celui d'un adulte. Il n'en est pas de même pour l'Ig A dans l'épithélium digestif et respiratoire. En effet, on sait depuis les travaux de SILMER, MENIL et ELANAN que dès l'âge de 4 semaines, 92 p. cent des nourrissons ont un taux d'Ig A de type adulte. Cette maturation rapide de la synthèse d'Ig A dans l'épithélium digestif et respiratoire contraste donc avec la maturation lente de l'Ig A sérique. Un déficit en Ig A profond mais transitoire, se répandant spontanément, a pu être observé (88-65) et il est nécessaire de répéter les examens pour pouvoir

faire la distinction entre un simple retard de maturation entraînant un déficit passager quoique de longue durée, et un déficit véritable, permanent qui, seul est significatif.

Les Ig A ont la propriété particulière de se fixer au niveau des muqueuses et elles sont le support de nombreuses activités anticorps bactériennes et virales (50). Citons en particulier les anticorps hémagglutinants, anti-diphtériques, l'agglutinine anti-brucella abortis.

Contrairement aux autres immunoglobulines, les Ig A sont retrouvées en quantité prédominante dans diverses sécrétions de l'organisme : muqueuse nasale, buccale, trachéo bronchique et intestinales (82). Les méthodes histo immunochimiques ont montré que les cellules de la lamina propria et surtout les plasmocytes produisaient l'Ig A (86).

Au niveau de l'intestin, les plasmocytes sécrètent les trois immunoglobulines comme l'ont montré les études d'immunofluorescence (21) ; mais la sécrétion d'Ig A est nettement prédominante. Des auteurs ont essayé d'établir un rapport quantitatif entre les cellules produisant les 3 Ig. La densité moyenne par cm2 de muqueuse intestinale de cellules produisant des Ig est :

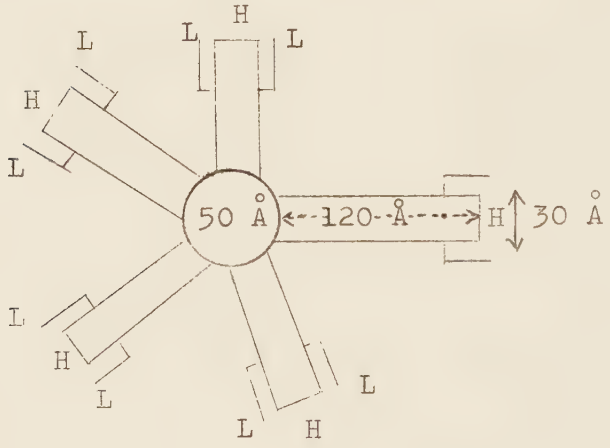
pour l'Ig A	181 000
Ig G	18 000
Ig M	30 000

C) Les immunoglobulines M

Elles contiennent 10 p.cent d'hydrates de carbone. Leur poids moléculaire est de 900 000, constitué de cinq sous unités de poids molécu-

laire 180 000. Chaque sous unité est constituée de 2 chaînes lourdes β et de deux chaînes légères.

Le coefficient de sédimentation de la molécule est 19S. Chaque molécule d'Ig M possède cinq sites de combinaison antigène anticorps. Schéma de la molécule d'Ig M telle qu'elle apparaît en microscopie électronique :



Dans le sang du cordon, la quantité d'Ig M, entièrement d'origine foetale, est égale au 1/10 de taux retrouvé chez l'adulte (88). La production efficace commence deux ou trois jours après la naissance ; vers 9 mois, le taux est supérieur ou égal à celui de l'adulte. Vers trois ans, on note une chute et le taux tend alors vers la limite inférieure de la moyenne chez l'adulte puis remonte progressivement (97). Pour d'autres auteurs (M. SELIGMANN), le taux d'Ig M augmente progressive-

ment et atteint celui d'un adulte vers 9 mois.

L'activité anticorps des Ig M n'est pas prépondérante, cependant les isohémagglutinines maternelles, l'anticorps anti typhoïdique O, l'anticorps de Forssmann sont des Ig M.

Les Ig M forment les anticorps déterminés par une primo infection ; ce sont les anticorps de "première intention", puis une seconde vaccination entraîne la formation d'Ig G plus adaptés (89).

Au total, trois grandes classes d'immunoglobulines se partagent la défense spécifique de l'organisme et il n'existe pas, à vrai dire, de territoire strictement spécifique à chaque Ig et leurs propriétés immunitaires chevauchent. L'atteinte globale ou dissociée de ces immunoglobulines entraîne une pathologie bien spéciale.

II - Historique de la pathologie des immunoglobulines

Les travaux accomplis depuis 15 ans nous permettent de distinguer parmi "les syndromes de carence en anticorps" (S. BARAUDUN), d'une part le déficit total ou quasi total en immunoglobulines dit "agammaglobulinémie". En fait, c'est plutôt d'une hypogammaglobulinémie qu'il s'agit, car il y a toujours des traces d'immunoglobulines à l'électrophorèse et d'autre part, le déficit partiel portant sur une ou plusieurs immunoglobulines c'est le dysgammaglobulinémie des auteurs anglo-saxons ou carence dissociée en immunoglobulines. Le taux des gammaglobulines à l'électrophorèse peut être normal ou peu abaissé, voire même élevé dans certaines carences dissociées avec hypertrophie compensatrice d'un secteur.

A) Les agammaglobulinémies

1°- Agammaglobulinémie liée au sexe

En 1952 BRUTON décrit la première agammaglobulinémie congénitale, maladie héréditaire liée au sexe. Cette maladie débute, en général, avant la fin de la deuxième année ; elle est faite de la répétition d'infections graves, respiratoires, méningées, digestives, réagissant bien à la thérapeutique antimicrobienne. L'enfant peut mener une vie relativement normale grâce à la thérapeutique de remplacement par les gammaglobulines. Les complications pulmonaires à type de bronchectasie sont très fréquentes. La mort, dans la première enfance est due, dans plusieurs observations à une pneumopathie interstitielle à pneumocystis carinii (13) et parfois à une hépatite à virus (45) bien que le comportement à l'égard des virus soit en général normal (S. BARAUDUN).

Histologiquement, on décrit :
un thymus normal
les lymphocytes sont présents dans le sang et dans les ganglions lymphatiques qui ont une architecture altérée, pauvre en follicules et étouffés par la réticulose.
les plasmocytes sont absents dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle ou très réduits en nombre
la granulopénie est fréquente
les petits lymphocytes sont en nombre normal et il n'y a pas de trouble de l'hypersensibilité retardé.

2°- Les agammaglobulinémies congénitales non liées au sexe

Le tableau clinique est très proche de celui de la maladie de Bruton, cependant le début est moins précoce, le déficit en immuno-

globulines moins marqué, il n'y a pas de neutropénie.

Cette maladie se voit chez des garçons sans antécédent particulier et aussi chez des filles ; elle est peut être transmise comme un caractère autosomique et récessif, bien que l'étude familiale soit souvent négative (88).

3°- L'aplasie thymique ou lymphocytophtisie

Maladie caractérisée par la répétition d'infections très graves débutant précocement chez un enfant âgé de quelques semaines à 6 mois ou plus tard, et évoluant inévitablement vers la mort à quelques mois, à 2 ans au mieux, en dépit de toutes les thérapeutiques. L'évolution est souvent hâtée par les vaccins vivants type VAV-BCG.

Cette maladie associe un déficit profond en immunoglobulines entraînant les troubles de l'immunité humorale et une lymphopénie extrême, entraînant la perte de l'immunité cellulaire.

Génétiquement, il s'agit vraisemblablement d'une transmission récessive autosomique bien que certaines études familiales suggèrent une transmission récessive liée au sexe (40).

Histologiquement, la lésion caractéristique est :
l'aplasie thymique
et les ganglions lymphatiques sont petits, leur architecture méconnaissable. Il y a peu ou pas de lymphocytes et de plasmocytes. Il n'y a pas de follicules lymphoïdes dans l'intestin.

4°- Les agammaglobulinémies acquises ou idiopathiques

Elles atteignent également les deux sexes et peuvent débuter à tous les âges. Elles sont caractérisées par des infections à répétition, essentiellement des sinusites et des pneumopathies pouvant aboutir à une bronchectasie. Les infections réagissent bien au traitement; les gammaglobulines ont un bon effet protecteur mais, certaines complications sont possibles ; tel un syndrome de malabsorption, analogue à la sprue dans environ la moitié des cas.

Histologiquement :

le thymus est normal
les ganglions lymphatiques sont pauvres en follicules, il y a peu de plasmocytes.

Des enquêtes familiales ont récemment montré qu'il semblait exister une tare génétique (14-99).

5°- Les agammaglobulinémies acquises secondaires

a) à des agressions diverses du système lymphatique radiations, thérapeutique immunodépressive, maladie du système lymphatique.

b) à une perte de protéines par atteinte intestinale.

LES AGAMMAGLOBULINEMIES

	Age de début	Principales infections	lympho	plasmo.	Histo	Evolution	Génétique
Maladie de Bruton	avant 2 ans	Inf.microb. graves (resp.mén. digestives)	normaux ou	0	thymus normal hypoplasie organes lymphoïdes	améliora. par le tt décès: hépatites virus pneumonie	récessive liée au sexe
Agammaglobulinémies congénitales non liées au sexe	seconde enfance	Inf.microb. ± graves	normaux	0	thymus normal splénomégalie adénopathies	amélioration par le traitement	récessive autosomique
Lymphocytoplisie	premiers mois	Infections très graves microbiennes mycosiques	très diminués	0	thymus aplasique rate organes lymphoï-	mort lère année	récessive autosomique récessive liée au sexe

B) Les carences dissociées en immunoglobulines

Il existe des carences dissociées transitoires dues au retard et à l'irrégularité de la maturation de la fonction immunologique. Il est souvent difficile de poser le diagnostic de déficit congénital en immunoglobulines avant l'âge d'un an, et il ne peut pas être porté avant 4 ans. Il faut faire des mesures quantitatives précises de chacune des immunoglobulines à des intervalles réguliers qui permettent de faire la distinction entre déficit congénital et retard de maturation. Cette carence dissociée peut persister des années. Elle entraîne une susceptibilité aux infections qui nécessite l'administration de gammaglobulines (88-65).

Par ailleurs, plusieurs types de carences dissociées relativement stables ont été décrites successivement ; le déficit porte sur une ou deux des immunoglobulines tandis que le taux de la troisième peut être normal ou augmenté. On peut imaginer toutes les combinaisons possibles avec les variations des trois facteurs Ig G, Ig A et Ig M. Les tableaux cliniques sont variés. Seule paraît caractéristique la carence isolée en Ig A manifestée par des signes digestifs et respiratoires. L'évolution n'est pas uniforme ; elle se fait souvent vers l'amélioration spontanée ou secondaire à un traitement substitutif ou à une intervention.

Il n'y a pas de substratum anatomique particulier à l'une ou l'autre de ces carences dissociées. Tout cela explique qu'il n'y ait encore aucun moyen de classer ces carences. Nous ne pouvons en donner qu'une énumération chronologique.

Nous n'avons pas inclus dans ces deux tableaux des maladies immuno déficitaires telles que :
l'ataxie télangiectasique,
le syndrome Wiskett Aldrich,
le syndrome de Chediak Higaslin
ni la granulomatose septique

qui ne peuvent pas être rapprochées du cas de notre malade.

TABLEAU II

Classification	Ig	Principaux s. cliniques	Histologie	Evolution sans traitement par globulines
Type Giedon-Scheidegger Desc.princeps 1957	Ig A ↓↓ Ig M ↓↓ Ig G=N formule stable	. eczéma pyodermite . otites angines . bronchites pneumonies . diarrhées . fièvre inexpliquée	biopsie aplasmocytose homogreffe non rejetée dans délais normaux	amélioration notable
Type .Israël Asselain Burtin 1960 .Hong West CD	Ig A ↓↓ Ig M ↗ Ig G ↓↓ formule stable ou IgM ↘ nle	. infections pulmonaires → DDB . inf.méningées	plasmocytes↓: moelle osseuse ganglions splénomégalie fréq. neutropénie, homogreffe non rejetée ds délais normaux	amélioration enfants adolescents surtout
Type Chaptal 1966	Ig A ↑↑ Ig M=0 Ig G ↓ déficit	. eczéma anthrax dermites . bronchite . arthrites mas-	tissu lymphathique atrophique plasmocytes=0	amélioration

CHAPITRE IV

-:-

L'IMMUNITE HUMORALE ET CELLULAIRE DE PASCAL P..

-:-

I - Immunité humorale

Nous allons essayer de placer notre malade parmi les "syndromes de carence en anticorps" (S. BARAUDUN).

La formule immunitaire spéciale ne paraît pas avoir été décrite antérieurement. A première vue, elle pourrait être une forme nouvelle de carence dissociée en Ig. Toutefois, l'étude approfondie nous montre que, malgré les apparences, il s'agit plus vraisemblablement d'une carence globale. Nous allons essayer d'en faire la preuve au cours de notre discussion.

A l'époque de la première immunoélectrophorèse, témoignant d'un déficit profond en Ig A, Pascal P..., était âgé de vingt deux mois et nous pouvions alors penser qu'un retard de maturation était responsable de ses troubles. Mais les immunoélectrophorèses n'ont montré aucune augmentation du taux des Ig A. A quatre ans, Pascal aura un taux d'Ig A imperceptible.

Les premiers troubles présentés ont été des infections répétées des voies respiratoires supérieures, ce qui cadre parfaitement avec une absence d'Ig A, puisque nous l'avons vu,

cette immunoglobuline joue un rôle fondamental dans la protection locale contre les infections des muqueuses respiratoires. Par ailleurs, la recherche d'Ig A dans les sécrétions nasales et salivaires a été infructueuse. La protection locale contre les infections, au niveau de l'intestin est directement fonction de la teneur en Ig A et on peut penser que la carence profonde en Ig A chez notre enfant est responsable de ces infections intestinales à germes multiples, survenues dans un second temps et qui révêtent essentiellement l'aspect d'une diarrhée chronique. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas eu, au cours de l'évolution, de syndrome de malabsorption, pas de malabsorption primitive ni de malabsorption secondaire non plus, malgré la persistance de la diarrhée qui aurait pu entraîner des lésions de la muqueuse digestive (ANDERSON).

Les immunoélectrophorèses de Pascal P.. objectivent un déficit profond uniquement en Ig A, alors que les deux autres immunoglobulines, au contraire, sont augmentées. Cette formule, pouvait donc être rapprochée de celle d'une carence isolée en Ig A, dans ces cas, on trouve, comme chez Pascal P.. des infections respiratoires supérieurs et également des infections intestinales (essentiellement jéjunite infectieuse), souvent graves et pouvant conduire à un syndrome de malabsorption. Mais en cas de déficit isolé en Ig A, il n'y a jamais ni véritable carence en anticorps circulants ni surtout d'infections autres qu'intestinales et respiratoires ; en particulier, il n'y a pas d'infections cutanées, pas d'infections urinaires, pas d'infections méningées (92-93). Si de telles infections sont présentes, la carence en Ig A n'est pas isolée mais associée à une carence en Ig G. C'est ainsi

que chez Pascal P.., nous avons observé, en plus des infections respiratoires supérieures et intestinales, des infections urinaires cutanées et des pneumonies.

Il existe un syndrome clinique manifeste de carence globale en anticorps. Les faits nous induisent à penser que, chez ce petit malade, il n'y a pas seulement comme l'indique la formule immunoélectrophorétique, un déficit profond, isolé en Ig A, mais qu'il existe aussi une carence en Ig G et Ig M.

En effet, si quantitativement, le taux des Ig G de Pascal P .. est supérieur à la normale, nous sommes en droit de penser qu'il existe une altération qualitative de ces Ig G. Nous avons pour étayer cette thèse des arguments cliniques et biologiques.

Cliniquement, nous venons de le voir, certaines infections cutanées, urinaires, pulmonaires, ne sont retrouvées que s'il existe un déficit en Ig G et Ig M associé au déficit en Ig A.

Biologiquement :
- il y a chez Pascal P.. un syndrome de carence en anticorps manifeste, or 95 p.cent de l'activité anticorps du sérum est sous la dépendance des Ig G.

En analysant les Ig G de notre malade, on trouve que, contrairement à la normale, elles sont formées surtout de chaînes légères lambda, alors que normalement les Ig G à chaînes légères lambda ne représentent que le tiers des Ig G, puisqu'il y a deux tiers d'Ig G à chaînes légères kappa.

Les Ig G sont donc présentes mais inefficaces comme c'est le cas pour un malade atteint de carence dissociée, rapporté par Messieurs GILBERT et HONG (38). Le taux d'Ig M de Pascal P.. est supérieure à la normale sur toutes les immunoélectrophorèses pratiquées et l'analyse montre que les chaînes d'Ig M paraissent normales. Toutefois, l'étude immunologique contredit cette impression en révélant une véritable paralysie immunitaire de ces Ig M. Nous savons qu'il n'y a pas de territoire réservé à une Ig, toutefois, les Ig M sont plus particulièrement spécialisées dans la formation de certains anticorps tels que :
les isohémagglutinines
l'anticorps antihyploïdique O.

Or le dosage des isohémagglutinines montre une très faible concentration, et après vaccination, il n'y a pas eu formation d'anticorps antihyploïdiques.O. Donc l'augmentation des Ig G et des Ig M qui pouvait être due à l'hypertrophie compensatrice secondaire à la répétition des infections chez un sujet carencé, est en fait le témoin d'un fonctionnement défectueux propre à ces Ig. Les trois catégories d'Ig, A, G et M sont touchées chez notre malade; l'expression de ces carences varie = totale pour l'Ig A, masquée par une Ig pathologique pour l'Ig G, masquée par une Ig incompétente pour l'Ig M.

Pascal P.. a un taux de gammaglobulines normal et plutôt élevé à l'électrophorèse des protéines, comme cela a été souvent observé chez des sujets dont les carences dissociées se révèlent à l'immunoélectrophorèse. La formule de notre malade se distingue toutefois des autres types de carences que nous avons regroupés dans le tableau II. Il semble qu'il s'agisse d'une formule particulière non encore

décrite et c'est ainsi que nous l'avons rapportée à la Société de Pédiatrie de 1967. Cependant l'analyse clinique, biologique et fonctionnelle nous incite à penser qu'il s'agit d'une carence qualitative portant sur les trois immunoglobulines, et permettant d'assimiler la formule de notre malade à celle d'une carence globale, bien qu'il y ait dans la nôtre, une augmentation apparente du taux des Ig G et des Ig A.

Les 3 Ig sont donc atteintes chez ce malade. Nous allons essayer de voir si le cas de notre malade peut se rapprocher des cas précédemment rapportés où existe l'atteinte des 3 Ig.

- La carence modérée en Ig A et G et Ig M (type Vesin Cattan) est la plus fréquemment rencontrée des carences dissociées mais atteignant les trois Ig. La diminution des 3 Ig y est nette, généralement plus marquée pour les Ig A. Nous pouvons en rapprocher le cas de notre malade, malgré quelques différences.

En cas de carence modérée, le taux d'Ig A, bien que bas, ne peut se comparer aux chiffres atteints en cas de carence isolée en Ig A ou en cas de carences globales en immunoglobulines qui est encore plus bas. Or Pascal P.. a constamment à l'immunoélectrophorèse des Ig A indosables.

Toujours dans ces mêmes cas de carence globale modérée, la maladie se révèle plus tardivement que chez Pascal P.. et elle est beaucoup mieux tolérée. Les analogies sont toutefois nombreuses :
Dans les deux cas, il existe des infections respiratoires à répétition et des manifestations intestinales à type de diarrhée chronique, sans signe de malabsorption. On décrit,

dans ces cas de carence modérée d'autres infections témoignant de la carence en anticorps circulants, des pneumonies surtout. Cependant, ces infections n'ont ni la fréquence, ni la gravité de celles présentées par notre malade et elles ne motivent pas l'hospitalisation dès la première année de la vie comme ce fut le cas pour notre malade. Enfin et surtout, elles ne conduisent pas à la cachexie précoce et caractéristique de carences globales graves.

- Peut-on de là en inférer que le cas de Pascal P.. est assimilable aux agammaglobulinémies graves du genre de Bruton ou des auteurs suisses ?

- Dans l'agammaglobulinémie type Bruton, le tableau clinique est donné par les infections pulmonaires, les méningites purulentes, les infections urinaires et cutanées ; ces infections témoignant de la carence grave en anticorps circulants. Les infections respiratoires et intestinales sont souvent en second plan. Or chez Pascal P.. ce sont les infections des voies respiratoires puis, dans un deuxième temps, les infections intestinales qui ont dominé le tableau, et, à ces deux types d'infections, se sont ajoutées les autres manifestations : les infections présentées d'une part par notre malade et d'autre part par les sujets atteints de la maladie de Bruton sont souvent semblables, mais notre malade n'est cependant pas vraiment comparable aux cas de maladie de Bruton. Il en diffère d'une part par la façon dont il extériorise son syndrome de carence en anticorps (l'atteinte de Ig A dominant le tableau clinique en début d'évolution) et d'autre part par le contexte histologique, génétique, évolutif.

Pascal P.. n'est pas non plus comparable aux sujets atteints par une agammaglobulinémie congénitale non liée au sexe. Le contexte là encore est différent. Si les infections présentées sont souvent semblables, l'âge de début de la maladie beaucoup plus tardif ne nous permet pas de rapprocher le cas de Pascal P..

- La lymphocytophtisie est aussi extrêmement différente à bien des égards. Bien que Pascal P.. ait vraisemblablement souffert d'une maladie congénitale, étant donné l'âge de début des troubles, on peut le rapprocher des cas d'agammaglobulinémies acquises idiopathiques, surtout en ce qui concerne l'histologie : le thymus est normal, les ganglions lymphatiques sont plus riches en follicules et les plasmocytes y sont rares mais présents.

Par contre, les infections dans ces cas là sont essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et de pneumopathies qui conduisent à des bronchectasies. Ce qui n'est pas le cas de Pascal P.. (nous le verrons à l'examen anatomo pathologique).

Pascal P.. souffre d'une carence grave des anticorps circulants étant donné l'atteinte des Ig A, des Ig A et des Ig M ; mais si le cas de notre malade présente des analogies avec les cas d'agammaglobulinémies et aussi avec les cas de carence modérée globale, il ne peut être vraiment superposé ni aux uns ni aux autres. Il semble qu'on puisse le placer du moins en ce qui concerne la production d'anticorps circulants c'est-à-dire l'immunité humorale, entre les agammaglobulinémies sévères type Bruton et les carences modérées type Vesin et Cattan.

II - Immunité cellulaire

Chez Pascal P.. l'immunité humorale n'est pas la seule à être atteinte et il existe aussi une atteinte de l'immunité cellulaire dont témoignent les troubles de l'hypersensibilité retardée.

L'atteinte de l'immunité cellulaire est réalisée au maximum dans la forme suisse de la lymphocytophtisie, où elle est associée à un déficit constant et profond en immunoglobulines. Le tableau clinique de la lymphocytophtisie présente quelques analogies avec celui de Pascal P.., il s'agit d'une maladie survenant chez un garçon débutant très précocement, avec un retard de croissance, une distension abdominale, des accès de toux et des complications pulmonaires. Mais les enfants atteints de cette grande forme de lymphocytophtisie meurent très tôt, en général vers un an et demi, deux ans ; la lymphopénie est absolue, ce qui est loin d'être le cas chez Pascal P.., chez qui, on ne retrouve pas non plus l'extrême pauvreté en lymphocytes des organes lymphoïdes qui existe dans cette affection. Enfin il existe presque toujours des antécédents familiaux ; mais ce n'est pas un argument pour Pascal puisqu'il est le 1er né.

Dans l'agammaglobulinémie type Bruton, le nombre des lymphocytes peut être normal ou diminué et l'hypersensibilité retardée peut être perturbée, ce qui fait une analogie de plus entre notre cas et certains cas d'agammaglobulinémie type Bruton. Dans les agammaglobulinémies congénitales non liées au sexe et dans les agammaglobulinémies acquises les lymphocytes sont normaux et il n'y a pas de troubles de l'hypersensibilité retardée.

Dans les carences modérées en immunoglobu-

lines, il n'y a pas de troubles de l'hypersensibilité retardée.

Dans quelques cas de carences dissociées type Israël Asselain, l'homogreffe n'est pas rejetée dans les délais normaux, et les tests explorant l'hypersensibilité retardée sont négatifs.

Dans un cas de carence dissociée, type Giedon et Scheidegger, l'homogreffe n'est pas rejetée dans les délais normaux.

Mais nous avons vu que le cas de Pascal P.. n'était pas à rapprocher des carences dissociées.

On retrouve donc dans le cas que nous étudions une atteinte des deux types d'immunité humorale et cellulaire, comme on en a décrit dans quelques cas de carences globales en immunoglobulines, mais aussi dans certains cas de carences dissociées.

Au total, notre malade, malgré sa formule immunoélectrophorétique de carence dissociée peut être rapproché, en ce qui concerne son immunité humorale des agammaglobulinémies globales, ce qui traduit une atteinte de la fonction des plasmocytes, et il peut être rapproché, en ce qui concerne son immunité cellulaire de la lymphocytophtisie, mais sous une forme atténuée, ce qui traduit cependant une atteinte de l'intégrité des petits lymphocytes, responsables de cette immunité.

-:-

CHAPITRE V

-:-

EVOLUTION

-:-

Après avoir donné les normes du traitement poursuivi, nous étudierons l'évolution des manifestations pathologiques, digestives, hématologiques, infectieuses et générales.

- Le traitement par les gammaglobulines a été commencé le 18 décembre 1966. Dans un premier temps (jusqu'au 27 janvier 1967) le malade a reçu une injection de 15 cc tous les 10 jours soit, au total 75 cc pendant cette période. Puis une injection de 15 cc tous les huit jours.

En plus de ce traitement par les gammaglobulines, l'enfant a reçu presque constamment un traitement antibiotique et antifungique.

- Evolution du syndrome digestif

Pascal P.. n'a jamais eu de selles tout à fait normales ; elles sont toujours plus abondantes que normalement, d'un poids moyen de 300 g avec un pH à 7 environ. La recherche de stéatorrhée a toujours été négative (2 à 3 g/24h) sauf en novembre 66 et janvier 1967 où on a trouvé une stéatorrhée modérée à 4,25 g par 24 heures. La crainte d'une malabsorption secondaire à l'infection intestinale ne s'est pas confirmée et un nouvel examen a montré une stéatorrhée négligeable. La fréquen-

ce des selles était moins importante début 1968, où une selle par jour était presque la règle alors qu'en 1967, l'enfant avait de façon habituelle trois à quatre selles par jour.

Le traitement par un pansement intestinal absorbant semble avoir contribué à l'amélioration de cet état digestif. Il n'y a pas eu d'hypoprotidémie ni de syndrome de carence clinique, les cheveux sont restés souples et la peau normale. La carence calcique, qui est habituelle dans les diarrhées chroniques n'est pas non plus apparue.

- Evolution des manifestations infectieuses

Les infections des voies respiratoires supérieures, rhinites et otites, se produisent avec beaucoup moins de fréquence. On ne note plus ni infections cutanées, ni infections urinaires, mais l'état pulmonaire reste inquiétant. Il y a des épisodes bronchopneumoniques graves - et entre les accidents aigus, le malade a des accès de toux avec cyanose, pendant lesquels il ruisselle de sueur. Les accès de toux se produisent plusieurs fois par jour. Entre les accès, l'enfant reste dyspnéique. De nombreux clichés pulmonaires seront pratiqués qui révèlent des opacités hilaires et para hilaires permanentes et prédominant du côté droit. Une recherche de pneumocystis carinii effectué en janvier 68 s'avère négative. Des aérosols de mouillants et de mucomist sont administrés régulièrement. L'enfant est traité comme pour une mucoviscidose par une physio-thérapie de drainage bronchique.

En décembre 1967, Pascal P.. a une varicelle hémorragique très importante bien qu'en général le comportement à l'égard des virus soit normal.

En juillet 1967, Pascal P.. a une arthrite du genou droit, qui est fugace et ne se reproduit pas. On connaît depuis quelques années la relative fréquence de l'arthrite rhumatoïde chez des enfants atteints d'agammaglobulinémie (88).

- Evolution du syndrome hématologique

Nous avons vu qu'un des premiers signes de la maladie de Pascal P.. a été l'anémie hypochrome résistant au traitement martial. Cette anémie, lorsque nous l'avons étudiée, était liée à une destruction exagérée dans la rate. L'enfant a présenté en plus des poussées de déglobulisation graves. Les anémies habituellement décrites chez les malades atteints d'une carence en immunoglobulines (6 - 40 - 32 - 38 - 8 - 61 - 81) sont en général des anémies hémolytiques avec anticorps. Ces faits évoquent l'existence d'une carence commune encore inconnue à l'origine de la carence en immunoglobulines et de la maladie auto-immune. On ne connaît pas non plus la cause de certaines hémopathies malignes qu'on voit se développer chez des sujets présentant des carences en immunoglobulines (79-88).

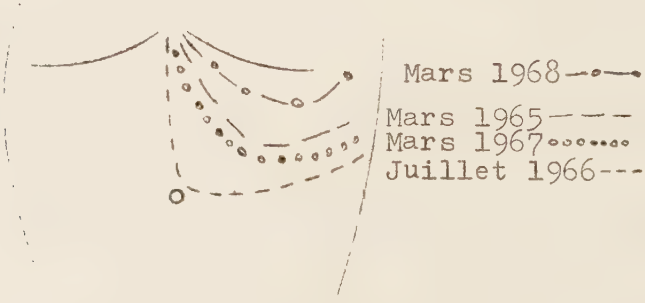
Chez Pascal P.. nous n'avons pu mettre en évidence aucun auto anticorps par les différents examens pratiqués. Le test de Coombs était négatif. Alors, comment peut-on expliquer l'anémie ? Cette anémie qui n'est pas liée à des auto anticorps est associée à une splénomégalie et l'hémolyse a lieu dans la rate.

L'absence d'une réponse normale aux stimulations antigéniques peut entraîner une hyperplasie splénique avec catabolisme exagéré; mais si l'activité hémolytique de la rate est

plausible, les poussées de déglobulisation, très profondes, qui, à deux reprises ont évolué par séries de chutes et qui ont atteint les chiffres de 1 200 000 globules rouges, et qui ont nécessité des transfusions, restent inexpliquées. D'autre part, les poussées de déglobulisation n'étaient pas contemporaines d'infection susceptible de déprimer l'hémopoïèse. Nous avons un moment balancé entre l'hypothèse d'une réticulopathie bénigne seoncaire à la carence en immunoglobulines et une réticulopathie primitive responsable de la carence en anticorps, de l'anémie et dont le pronostic eut été sévère à brève échéance.

Dans le cas qui nous intéresse, l'évolution a permis de trancher le débat. En effet, avec le traitement par les gammaglobulines, l'anémie s'est réparée. La rate, dont l'évolution a été suivie sur calques, a considérablement diminuée, tout en demeurant hypertrophique et ferme.

Evolution de la splénomégalie



Cependant que le foie demeurait gros lui aussi. Les poussées de déglobulisation ne se sont plus reproduites et la courbe des lymphocytes est remontée à un taux normal.

En outre on note depuis janvier 1967, l'apparition d'une certaine éosinophilie :

en janvier	7 %
en février	8 %
en juin	5 %
en août	4 %
en novembre	4 %

S. BARAUDUN rapporte plusieurs cas de malades atteints de syndrome de carence en anticorps chez qui apparaît une éosinophilie. On peut peut être rapprocher cette éosinophilie de la relative fréquence des réactions de type allergique, en particulier aux médicaments observés chez les enfants atteints d'agammaglobulinémie (88). D'autre part, à cette même époque, nous rappelons l'atteinte rhumatoïde observée : cette atteinte articulaire et l'éosinophilie nous ont fait craindre la possibilité de l'installation d'une maladie auto-immune, maladie associée de façon non exceptionnelle à un syndrome de déficit en immunoglobulines.

- Développement staturo pondéral

En janvier 1967, le poids était de 9 kg. La stagnation staturo pondérale a persisté jusqu'à l'été 1967. En août 1967, il pesait 11 kg. Puis le rattrapage staturo pondéral a commencé à se faire.

En même temps, le développement psycho moteur a repris. A un an, quand il a été hospitalisé pour la première fois, Pascal P.. reconnaissait très bien ses parents, disait "papa et maman".

Il avait souri pour la première fois à l'âge de trois mois environ. Entre un an et trois ans, il a séjourné successivement à l'hôpital et dans une maison de convalescence d'où il revenait à chaque épisode un peu plus grave de sa maladie. A partir de l'été 1967, il a paru faire des progrès et s'attacher au personnel de la salle où il se trouvait.

Il a été testé en septembre 1967. A trois ans et demi, voici les résultats du test de Gessel :

motricité	15 mois
adaptivité	15 mois
language	15 mois
réaction sociale	15 mois

En conclusion, âge de développement 15 à 18 mois.

Depuis décembre 1967, Pascal P.. avait fait de plus grands progrès. Il marchait, mangeait seul, commençait à parler et faisait du tricycle.

Nous espérions le rendre à sa famille au printemps, lorsque, comme nous l'avons dit, il fit un nouvel épisode pulmonaire fébrile, avec toux, cyanose et signes cliniques d'hépatisation.

Dans la nuit du vendredi au samedi 9 mars 1967, Pascal P.. meurt au cours d'un accès brutal de cyanose. Il était juste âgé de 4 ans.

Le Docteur Pierre DRAPEAU a procédé à l'examen anatomo pathologique.

- Macroscopiquement

A l'ouverture du péritoine, s'écoule un épan-

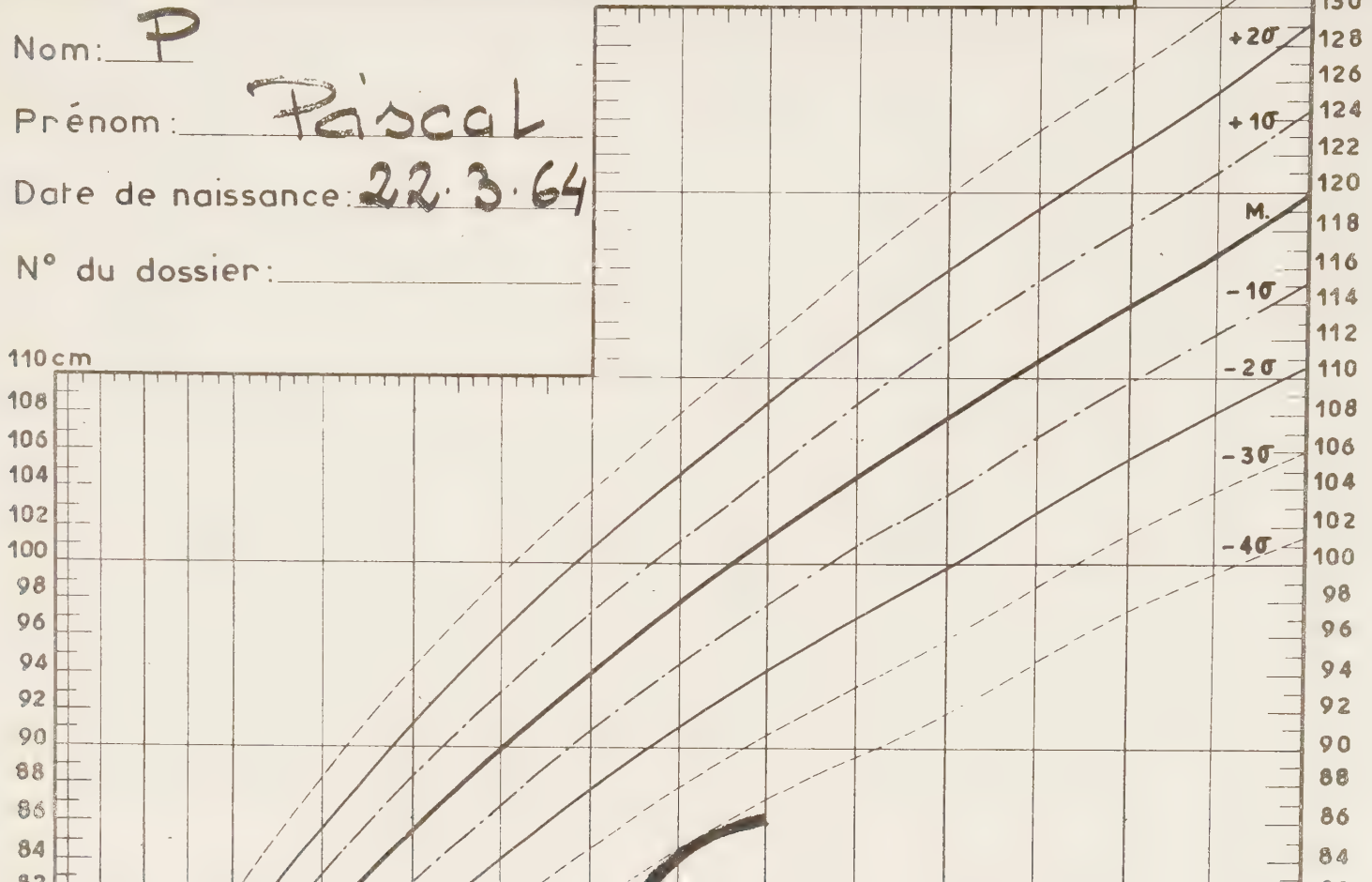
D'après le C.E.C.D.E. Paris 1953-1962

Nom: P

Prénom: Pascal

Date de naissance: 22.3.64

N° du dossier:

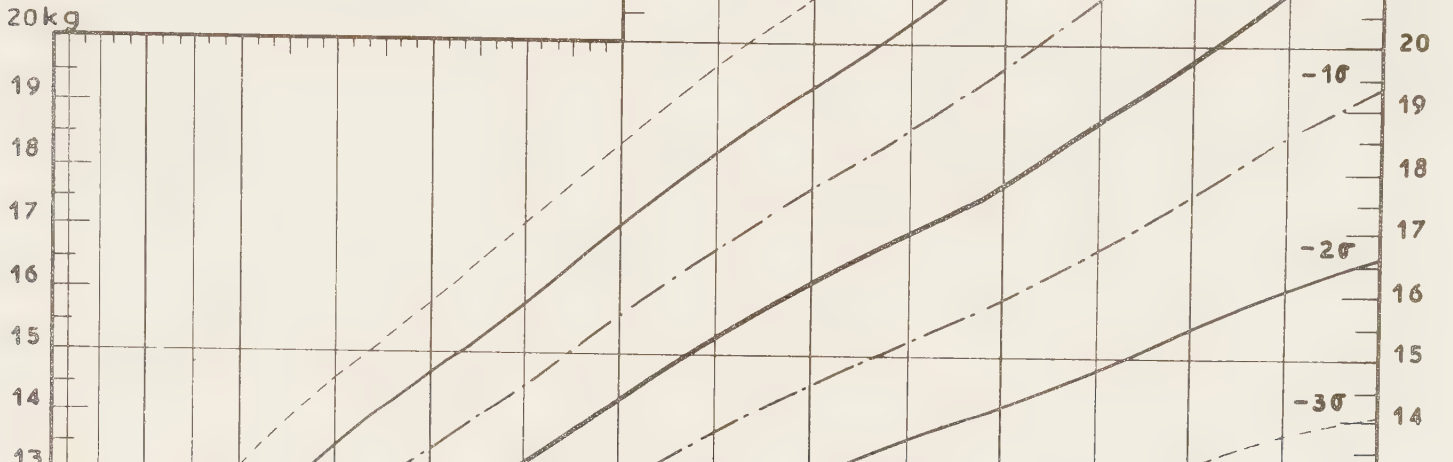


Nom: P

Prénom: Pascal

Date de naissance: 22.3.64

N° du dossier: _____



chement assez important. Au niveau de tous les organes, il existe un oedème donnant un aspect succulent. La rate est grosse, le foie normal, les reins sont normaux, le thymus est volumineux.

Il existe une cardiomégalie isolée avec hypertrophie des parois. On note une petite dilatation des cavités, sans anomalie des vaisseaux de la base ni des orifices ni de l'endocarde.

Il y a de très nombreuses adénopathies périphériques multiples, surtout axillaires, ainsi que de volumineuses adénopathies sur le mésentère commun, le méso colon, le méso appendice surtout, où elles sont de la taille d'une petite noix. La vésicule biliaire a un aspect plus ou moins porcelainé.

Au niveau des poumons, il y a un épanchement pleural bilatéral, séro fibrineux à gauche, purulent à droite.

Les poumons ne sont plus aérés. Ils sont le siège d'hépatisation parfois abcédée, avec un maximum de congestion au niveau des gouttières. Seul le lobe moyen est encore ventilé. Il n'y a pas de bronchectasie. Le cerveau est d'aspect normal.

- Microscopiquement

- Les poumons

Il y a une alvéolite macrophagique, mais pas de phénomènes de suppuration. Le lit capillaire pulmonaire est assez distendu. Les alvéoles pulmonaires sont remplies de cellules macrophagiques, parfois plasmodiales. Certaines sont des sidéroblastes. Il n'y a pas de polynucléaires. Il existe simplement

quelques petits îlots de cellules de type lymphocytaire. Certains ont un aspect plasmocytaire. La topographie est péri vasculaire et péri bronchiale terminale. Les parois des grosses bronches présentent le même type d'infiltrat.

Il existe quelques plages de sclérose cicatricielles qui sont particulièrement riches en plasmocytes.

On trouve quelques foyers de grosses cellules très basophiles à gros noyaux rappelant un peu les cellules souches de la lignée plasmocytaire surtout en périphérie d'îlots lymphoïdes.

- La rate

La rate a perdu sa structure habituelle : la pulpe blanche a pour ainsi dire disparu. Seuls persistent quelques manchons de lymphocytes autour des artères spléniques de moyen calibre. La pulpe rouge est également déshabitée renfermant de nombreuses cellules réticulo-histiocytaires et en particulier de nombreuses sidérophages groupées en amas. Il n'y a pas de plasmocytes.

- Le foie

L'architecture est normale. Le foie a un peu l'aspect d'un foie cardiaque avec une dilatation des sinusoïdes péri centro lobulaires. Dans les espaces portes, on trouve des petits infiltrats faits d'histiocytes, de lymphocytes et de quelques plasmocytes. Il existe également quelques petits foyers de nécrose surtout sous capsulaires (nécrose anoxique, préagoniques).

- Appendice

Les formations lymphoïdes sont assez bien structurées avec des centres clairs assez volu-

mineux. Dans la sous muqueuse, on trouve d'assez nombreux éosinocytes avec un nombre relativement élevé de cellules plasmocytaires.

- Grêle

On retrouve les mêmes cellules éosinophiles mais les plasmocytes y sont absents ou rares. L'infiltrat lymphoïde est assez pauvre.

- Rectum

On y trouve le plus grand nombre de plasmocytes. Il existe également à ce niveau dans la zone juxta épithéliale du chorion sous muqueux, une abondance anormale de grosses cellules histiocytaires à potentialité macrophagique.

- Colon

L'infiltrat prend plus d'importance. Il y a moins de cellules éosinophiles et l'on voit des plasmocytes en assez grand nombre.

- Le thymus

Il a une architecture lobulée normale avec une fibrose modérée de la trame réticulinique.

Les corpuscules de Hassal sont présents souvent linisés avec une calcification débutante.

La population des thymocytes est bien représentée, avec certaines zones moins denses où prédominent les cellules réticulo épithéliales. On retrouve quelques éosinophiles et plasmocytes.

Nous pouvons faire quelques remarques au terme de cet examen anatomo pathologique :

- l'absence de bronchectasie est surprenante. Chez les sujets atteints d'agammaglobulinémie où les infections pulmonaires sont très fréquentes, les bronchectasies sont presque toujours présentes.

Le contraste entre :
- l'absence de plasmocytes dans l'intestin grêle et leur importance dans le rectum n'est pas banal, mais cette dissociation a déjà été décrite (S. BARAUDUN).

- enfin le thymus est normal, les formations lymphoïdes de l'appendice bien structurées et on peut penser que la formation des lymphocytes a lieu normalement.

-:-

CHAPITRE VI

-:-

ETIOLOGIE

-:-

La carence immunitaire que nous venons d'étudier est-elle primitive ou secondaire ?

Après avoir éliminé une carence transitoire à cause de la stabilité de la formule aux immunoélectrophorèses successives pendant 3 ans, nous nous sommes demandés si cette carence était primitive ou secondaire.

Elle aurait pu être secondaire
- soit à des troubles digestifs mais à aucun moment, il n'y a eu un syndrome de malabsorption.

- d'autre part, la diarrhée chronique à laquelle aurait pu être imputable une perte de protéines est apparue après les premières manifestations dues aunsyndrome de carence en anticorps (travaux de GORDON SCHWARTZ).

- soit surtout à une réticulopathie, l'enfant ayant une splénomégalie importante, une anémie; mais certains arguments nous autorisent à ne pas retenir cette hypothèse.

a) Ce sont d'abord les arguments anatomiques apportés par les biopsies et les ponctions. Certes, la première biopsie ganglionnaire pratiquée en janvier 66 avait un aspect relativement inquiétant. L'architecture était com-

plètement perturbée par la disparition des centres germinatifs et l'importante prolifération histiocytaire. En revanche, la seconde biopsie faite en février 66 montrait une ébauche structurale avec centres germinatifs volumineux et la prolifération réticulaire est toujours d'aspect bénin.

Le foie, en dehors de quelques infiltrats plasmocytaires dans les espaces portes était normal et sans aucun signe de malignité. La rate révélait une métaplasie myéloïde à la ponction, sans signification pathologique à cet âge. La ponction sternale montrait une moelle riche.

b) Enfin et surtout, l'hypogammaglobulinémie peut secondairement se compliquer de lésions diffuses du tissu réticulaire de la rate, des ganglions lymphatiques, du thymus, du foie, de la moelle osseuse : suivant l'aspect de cette prolifération réticulaire, les lésions les plus variées sont réalisées. C'est ainsi que dans un cas rapporté par M. VESIN et Coll., chez un sujet atteint d'hypogammaglobulinémie, un ganglion inguinal avait l'aspect d'un réticulo sarcome tandis que sur le foie, il y avait une hyperplasie modérée du tissu péri portal.

- Dans d'autres cas, chez des sujets hypogammaglobulinémiques on trouve des lésions d'hyperplasie réticulaire simple, banales, sans aucune spécificité des ganglions lymphatiques, de la rate, du thymus (GOOD et Coll. 46).

- Des tableaux divers ont également été rapportés (47-6) :
- un aspect de sarcoïdose (S. BARAUDUN)
- un aspect de lymphome malin
- un aspect de Hodgkin (BRAUN).

Les aspects les plus variés peuvent être réalisés. La prolifération réticulaire du système lymphatique de notre malade peut donc être considéré comme banale.

Dans notre observation, l'évolution apporte le meilleur élément en faveur de la carence immunitaire primitive.

En effet, sous l'influence du traitement, nous l'avons vu, la rate diminue, l'anémie se répare. A partir de février 1967, le chiffre de globules rouges est pratiquement toujours au-dessus de 4 000 000, alors qu'auparavant les globules rouges étaient entre 3 000 000 et 4 000 000.

Parallèlement, le pourcentage des lymphocytes augmente autour de 30 p.cent. Nous nous sommes alors demandé quelle pouvait être l'origine de cette carence primitive.

L'étiologie héréditaire des carences globales en immunoglobulines a été démontrée dans au moins trois formes (T.I.). Dans plusieurs cas d'hypogammaglobulinémies chez des jeunes, le Professeur BURTIN, après avoir fait des immunoélectrophorèses aux parents, montre qu'il y a pratiquement toujours des anomalies du taux des immunoglobulinémies chez les ascendants et dans la fratrie et presque jamais de manifestations cliniques. Parfois il n'y a pas d'anomalies des immunoglobulines mais simplement une susceptibilité particulière aux infections, par exemple à la tuberculose. Dans la famille de Pascal P.. nous n'avons rien trouvé ; les immuno-électrophorèses de Monsieur et Madame P.. sont normales ; il n'y a pas d'antécédents particuliers dans la famille ; et nous n'avons aucune raison particulière de penser à une embryopathie. Quel est le méca-

nisme de cette carence immunitaire ?
Le rôle des plasmocytes est primordial pour la sécrétion des anticorps. Les examens d'immunofluorescence sur des plasmocytes ont montré que ceux-ci ont une très grande spécificité en ce qui concerne leur production : les uns ne produisent que des Ig A, les autres seulement des Ig M ou des Ig G ; ceux qui produisent les chaînes légères Kappa ne produisent pas les chaînes légères lambda (FAGRAENS).

Dans les cas de carence profonde en immunoglobulines, l'aplasmocytose est la règle. Le mécanisme génétique entraînant la formation de plasmocytes n'existe pas et il n'y a pas de plasmocytes. Mais l'aplasmocytose n'est pas la règle dans tous les cas de carence en immunoglobulines, en particulier dans les carences dissociées, le taux est variable.

- Dans les carences type Schaller, les plasmocytes même sont très nombreux dans la rate, les ganglions et l'intestin.

- Dans la carence modérée type Vesin et Cattan, les plasmocytes sont normaux.

Ils sont simplement diminués dans les carences type Israël-Asselain. Ainsi que dans les agammaglobulinémies acquises. Dans le cas de Pascal P.. les plasmocytes sont très nombreux dans la muqueuse rectale, et absents dans l'intestin grêle (un cas de BARAUDUN était identique).

On a noté à plusieurs reprises un passage de plasmocytes dans le sang, à des taux élevés :

dates	mai 67	7 %
	juillet 67	5 %
	octobre 67	4 %

Un certain mécanisme génétique aurait donc entraîné la formation de plasmocytes, mais ceux-ci ne produisaient que des Ig G et des Ig M et pas du tout d'Ig A. Cette hyperproduction d'Ig G et d'Ig M est peut être réactionnelle mais témoigne également d'un dysfonctionnement puisque les Ig G n'ont pas la structure habituellement rencontrée et que la valeur des Ig G et des Ig M est très diminuée.

Les lymphocytes produisent aussi les trois immunoglobulines mais, ils ne les excrètent pas (ils n'ont pas de réticulum endoplasmique, en microscopie électronique, ce qui signe une cellule excrétrice). Les petits lymphocytes sont mieux connus depuis les travaux de ELVES, HOLUB et HOLBOROW. Ils jouent un rôle fondamental dans l'immunité cellulaire et sont responsables de l'hypersensibilité retardée et du phénomène étroitement lié du rejet de l'homogreffe. Nous avons vu que l'immunité cellulaire était perturbée chez notre malade. On peut formuler l'hypothèse qu'une même anomalie génétique a entraîné l'atteinte des deux systèmes immunitaires à des degrés variables ; l'atteinte de la formation des immunoglobulines étant plus marquée que les troubles entraînés par la lymphopénie. Nous savons que le thymus est essentiel pour la formation et la fonction immunologique des lymphocytes. Ceci au cours de la gestation et des premières semaines de la vie. Nous avons vu que dans la grande lymphocytophisie, il y a une aplasie thymique à côté d'une lymphopénie extrême. Chez Pascal P.. comme nous le montre l'examen anatomo pathologique, le thymus est normal - mais d'une part le chiffre de lymphocytes a souvent été très bas et d'autre part l'immunité cellulaire est atteinte. On peut donc penser que le thymus normal a fourni des lymphocytes anormaux, incapables de

remplir leur fonction ; d'une part fonction de reconnaissance à l'égard des protéines étrangères antigéniques réintroduites dans l'organisme,
d'autre part, fonctions d'instruction. En effet, les lymphocytes supportent le facteur de transfert qui leur permet d'instruire les autres lymphocytes et aussi d'entraîner une réponse secondaire chez les animaux non immunisés. Donc, de même que les plasmocytes chez Pascal P.. sont présents mais fonctionnent mal., de même les lymphocytes présents n'ont pas la propriété immunologique qui leur est propre, malgré la présence d'un thymus normal. Ils sont atteints d'amnésie immunitaire (63). Tout semble se passer comme s'il y avait chez ce malade un sérum anti lymphocytaire, qui empêche les lymphocytes présents de s'acquitter de leur tâche.

Donc, il y a chez Pascal P.. une atteinte de la lignée lymphocytaire et de la lignée plasmocytaire.

Les opinions unilistes et dualistes s'opposent au sujet de l'origine des lymphocytes et des plasmocytes.

- S'agit-il d'une même ligne et dérivant eux-mêmes de macrophages, les lymphocytes donnent-ils naissance aux plasmocytes ou s'agit-il de deux lignées différentes. Pour certains auteurs, comme NEZELOF il existe deux lignées différentes. A l'appui de cette thèse, citons le cas rapporté par cet auteur. Il s'agit d'un sujet chez qui il existe :
- des signes cliniques semblables à la maladie de Glanzman : une lymphopénie, une atrophie du thymus, l'absence de formations lymphoïdes intestinales.

- la particularité de cette observation est la coïncidence avec d'une part, des immunoglobulines, une plasmocytose médullaire supérieure à la normale et des ganglions médiastinaux riches en cellules plasmocytaires.

Pour d'autres auteurs, tels Michaël M.ELWES, il n'y a qu'une seule lignée. A l'appui de cette seconde thèse, on peut citer les nombreux cas où les deux atteintes immunitaires tissulaires et cellulaires sont touchées et nous avons vu que c'est très fréquent.

Chez Pascal P.. une cause inconnue a entraîné l'atteinte des deux lignées de cellules immunologiquement compétentes. Au terme de cet exposé, nous ne pouvons dire quelle est cette cause, et quel est son mécanisme. Il s'agit vraisemblablement d'une viciation dans le système d'information de ces cellules, puisqu'elles ne sont pas absentes mais inaptes.

Nous avons vu que les macrophages, en microscopie électronique, apparaissaient anormaux, et ceci est peut être l'origine de la maladie de l'information dont souffrait Pascal P...

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons rapporté le cas d'un petit garçon décédé à l'âge de 4 ans dans le service du Docteur KAPLAN où il avait été hospitalisé pendant trois ans.

Son histoire clinique associe une anémie qui a résisté longtemps au traitement, des infections variées et répétées et un état cachectique. Les premières infections en date furent des infections des voies respiratoires supérieures apparues dès les premières semaines de la vie. D'autres infections vinrent compléter le tableau : des otites, des infections cutanées, intestinales, urinaires et des pneumopathies ; le tout réalisant un tableau cliniquement typique d'une carence en anticorps humoraux. Cette carence a été vérifiée par les divers examens de laboratoire et en particulier par des immunoélectrophorèses qui sont toutes stables et qui montrent toutes des Ig A indosables et une augmentation importante des Ig G et des Ig M. Les Ig G ont une structure anormale et sont responsables de la carence en anticorps affirmant l'atteinte de l'immunité humorale, tandis que les troubles de l'hypersensibilité retardée permettaient de penser que les petits lymphocytes n'assumaient pas leur rôle et qu'il y avait donc également une atteinte de l'immunité cellulaire.

Le traitement par les gammaglobulines, à des doses considérables, n'a pas entraîné les résultats escomptés, bien que quelques signes cliniques se soient améliorés, en particulier l'anémie avec splénomégalie et que l'amélioration de l'état général ait fait penser que la guérison était possible.

Mais l'état pulmonaire est resté précaire, la toux fréquente, la cyanose péri buccale et unguéale discrète mais permanente et radiologiquement les opacités hilaires sont restées importantes.

L'enfant est mort au cours d'un accès de dyspnée et à l'autopsie il y avait une disparition presque complète du parenchyme pulmonaire fonctionnel sans bronchectasies. La formule immunoélectrophorétique de cet enfant montrait une carence dissociée en immunoglobulines, mais nous avons vu que les signes cliniques, biologiques et l'évolution nous permettait de le rapprocher à la fois de la maladie de Bruton et de la lymphocytophtisie qui sont des carences globales en immunoglobulines.

Nous nous sommes demandés si cette carence était primitive ou secondaire à une réticulopathie, étant donné l'anémie avec splénomégalie. Cette deuxième hypothèse semble pouvoir être rejetée. En effet :

- d'une part les biopsies n'ont montré aucune prolifération maligne du système lymphatique,

- d'autre part avec le traitement par les gammaglobulines, l'anémie s'est réparée et la rate a diminué de volume.

On peut donc penser que cette carence est primitive et peut être d'origine génétique.

Mais nous n'avons pu trouver aucun antécédent familial susceptible d'expliquer la maladie de cet enfant.

Nous ne savons pas non plus quel mécanisme génétique pourrait expliquer l'atteinte de l'immunité humorale et cellulaire.

Le fait que le thymus soit normal, que les lymphocytes et les plasmocytes soient présents nous permet de penser qu'il s'agit d'une maladie de "l'information". Les lymphocytes seraient atteints d'une amnésie immunitaire et les plasmocytes ne recevant pas d'ordres corrects, fabriqueraient des Ig G et des Ig M non valables et pas du tout d'Ig A : il y aurait une véritable sécrétion inappropriée d'immunoglobulines.

Ce malade grossit le groupe des malades atteints de syndrome de carence en anticorps. La cause peut être d'ordre génétique qui a entraîné ces troubles reste encore indéterminée.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : J. BERNARD

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ALAGILLE D.
Le syndrome d'Aldrich.
Actualités Pédiatriques Doin-Paris, 1963 - p.277.

2 - ALEN et HADDEN
Congenital hypogammaglobulinemie with steatorrhée.
British Med. J.O. 1964, 2, 486.

3 - ALLIBONE E.C., GOLDIE W., MARMION B.P.
Pneumocystis carini pneumonia and progressive vaccinia in Siblings
Arch. dis. Child. 1964, 39-26.

4 - ALTEMEIR W.A., SMITH R.T.
Immunologic aspects of resistance in early life.
Pediat. Clin. North. America 1965, 12 : 663.

5 - ARON et VARGUES
L'entente agammaglobulinémique.
Arch. Mal. App. Digestif 1963, 52, n°5 - 487.

6 - BARANDUN S.H.
Die klinik des Antikon permangelsyndroms.
Helvetica media Acta 1959, 26, Fasc.3/4 205.

7 - BARTH W.F., ASOFSKY R., LIDDY T.J., TANAKA Y., ROWE D.S. and FAHEY J.L.
An antibody deficiency syndrome. Selective immunoglobulin deficiency with reduced synthesis of gamma and alpha immunoglobulin polypeptide chains.
Am. J. Med. 1965, 39, 319.

8 - BETHENOD M., NIVELON J.L., GILLY J. et POUILLAUDE J.M.
Un nouveau cas d'aplasie lymphoplasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie à Pneumocystis carinii. Echec d'une greffe de thymus.
Pédiatrie, 1966, 21.

9 - BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L., GOUDEMAND M. et DUPONT A.
Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson.
Arch. franç. Pédiat. 1963, 20, 131.

10 - BRIDGES R.A., BERENDES H., GOOD R.A.
A fatal granulomatous diseases of childhood.
Am. J. Dis. Child. 1959, 97, 837.

11 - BRIDGES R.A., CONDIE R.M., ZAK S.J. and GOOD R.A.
The morphologie basis of antibody formation development during the neonatal period.
J. Lab. Clin. Med., 1959, 53, 331.

12 - BRUTON
Pediatrics, 1952, 9 - 722.

13 - BURKE B.A., KROVETZ L.J.and GOOD R.A.
Occurence of Pneumocystis carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia.
Pediatrics, 1961, 28, 196.

14 - BURTIN P., BUFFE D., GRABBAR P.
Les hypogammaglobulinémies atypiques. Etude immunochimique et génétique.
Annales de l'Institut Pasteur, 1964, 106, 519-542.

15 - BURTIN P.
Un exemple d'agammaglobulinémie atypique (Un cas de grande hypogammaglobulinémie avec augmentation de la B_2 macroglobuline).
Rev. Franç. Clin. Et.Biol. 1961, 6, 286.

16 - CAZAL P.
Dualité du système lymphoïde.
Presse Médicale 1966, 74, 2401.

17 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET, ROBINET M., RIEU D.
Nouvelle forme de carence dissociée en Ig.
Arch. Franç. de Pédiatrie, mai 1966, tome XXIII, n°5.

18 - CHARACHE P., ROSEN F.S., JANEWAY C.M., CRAIG J.M. and ROSENBERG H.A.
Acquired agammaglobulinemia in siblings.
Lancet 1965, 1, 234.

19 - CLEMENT B.
Malades par absence d'immunité chez l'enfant.
Presse Médicale janv.67.

20 - COHEN, PALEY, JANOWITZ
Acquired hypogammaglobulinemie and sprue.
JO. Md. Sem. Hosp. 1961, 28, 421.

21 - CRABBE P.A., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F
The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing Immunoglobulins A.
Lab. Invest. 1965, 14, n°3 - 235.

22 - CRABBE P.A., HEREMANS J.F.
Lack of gammaglobulinemie A in serum of patients with steatorrhée.
Journ. of British soc. of Gastro.ent. 1966, vol.7, 119.

23 - CRUCHAUD A., ROSEN E.S., CRAIG J., JANEWAY C. and GITLIN D.
The site of synthesis of the 19-S globulins in dysgammaglobulinemia.
J. exp. Med. 1962, 115, 1141.

24 - CRUCHAUD A.
Agammaglobulinemia in one of two identical twins.
Am. J. Med. 1966, 40, 127.

25 - CRAIG J., GITLIN D. and JEWETT T.
Response of lymph nodes of normal and congenital agammaglobulinemic children to antigenic stimulation.
Am. J. Dis. Child. 1954, 88, 626.

26 - DALLOZ J.C., CASTAING N., NEZELOF C. et SELIGMANN M.
Paraprotéinémie transitoire de type gamma. Observation chez un nourrisson atteint du syndrome d'Aldrich.
Presse Méd. 1965, 73, 1541.

27 - DONOHUE W.L.
Alymphocytosis.
Pediatrics, 1953, 11; 129.

28 - EISEN A.H., KARPATI G., LASZLO I., ANDERMANN F., ROBB J.P. and BACAL H.L.
Immunologic deficiency in ataxia telangiectasia.
New Engl. J.Med. 1965, 272, 18.

29 - ELLIS E.F. and SMITH R.T.
The role of the spleen in immunity with special reference to the post-splenectomy problem in infants.
Pediatrics, 1966, 37, 111.

30 - ELVES M.W.
The lymphocytes. Lloyd-Luke, London, 1966.

31 - FIREMAN P., JOHNSON H.A. and GITLIN D.
Presence of plasma cells and /1 M globulin synthesis in patient with thymic alymphoplasia.
Pediatrics, 1966, 37, 485.

32 - FORSMANN
Acquired hypogammaglobulinemia and malabsorption.
Acta Medica Scand. 1964, n°6, 779.

33 - FREYCON F., JEUNE M., LARBRE E. et GERMAIN D.
La lymphocytophtisie essentielle : aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie.
Rev. Franç. Ed. Clin. biol., 1961, 6, 817.

34 - FUDENBERG H.H., FRANKLIN E.C.
Human gammaglobulin : genetic control and ist relation to disease.
Annale Int. Med. 1963, 58, 171.

35 - FUDENBERG H.
Occurrence of rheumatoid factor and other abnormalities in families of patients with agammaglobulinaemia.
Arth. et Rheum. 1962, 5, 565.

36 - FUDENBERG H.H.
The hereditary human gammaglobulin (Gm) group interpretation and extension.
Bull. Rheumat. Dis. 1963, 13, 313.

37 - GIEDON A., SCHEIDEGGER J.J.
Helvetica Paed. Acta 1957, 12, 241.

38 - GILBERT C., HONG R.
Qualitative and quantitative immunoglobulin deficiency.
Ann. Jo. of Med. 1964, 37, 602-608.

39 - GITLIN D., GROSS, JANEWAY C.A.
The gammaglobulitis and their clinical signifance.
New Eng. Jo. of Medecine 1959, 260, 72.

40 - GITLIN D. and CRAIG J.M.
The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia.
I Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection.
Pediatrics, 1963, 32, 517.

41 - GITLIN D., KUMATE J., URRUSTI J., and MORALES C.
Selectivity of human placenta in transfer of plasma proteins from motler to fetus.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1938.

42 - GITLIN D., ROSEN F.S., and MICHAEL J.G.
Transient 19-S gamma 1-globulin deficiency in the newborn infant and its significance.
Pediatrics 1963, 31, 197.

43 - GLEICH C.J., CONDEMI J.J. and VAUGHAN J.H
Dysgammaglobulinemia in presence of plasma cells.
New Engl. J.Med. 1965, 272, 331.

44 - GOLDMAN A.S., RITZMANN S.E.,HOUSTON E.W.
Dysgammaglobulinemia antibody.deficiency.
The Jo. of Pediatrics, janv.1967,n°1, vol.70.

45 - GOOD R.A. and PAGE A.R.
Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia.
Am. J. Med. 1960, 29, 804.

46 - GOOD R.A.
Disorders of the immune system.
Hosp. Pract. 1967, 2, 39.

47 - GOOD R.A., KELLY W.D., ROTSTEIN J. and VARCO R.L.
Immunological deficiency diseases. Agammaglobulinemia hypogammaglobulinemia. Hodgkin's disease and sarcoïdosis.
Progr. Allergy, 1962, 6, 187.

48 - GOOD R.A., GABRIELSEN A.E., PETERSON R.D. and COOPER M.D.
The central lymphoid tissue in developmental immunology.
Ann. Int. Med. 1966, 64, 180.

49 - GOLDMAN A.S., HAGGARD M.E.,McFADDEN, RITZMANN S.E., HOUSTON E.W., BRATCHER R.L., WEISS K.G., BOX E.M. and SZEKRENYES J.W.
Thymic alymphoplasia, lymphoma and dysgammaglobulinemia plasmacytosis, normal delayed hypersensitivity, severe allergic reactions and Coombs positive anemia.
Pediatrics, 1967, 39, 348.

50 - HEREMANS J.F., VAERMAN J.P., VAERMAN C.
J. Immunol. 1963, 91, 11.

51 - HEUILLY, STEIFF
Manifestations digestives au cours des agammaglobulinémies de l'adulte.
Arch. Mal. Ap. digestif, 1965, 54-821.

52 - HITZIG W.H., KAY H.E. and COTTIER H.
Familial lymphopenia with agammaglobulinemia. An attempt at treatment by implantation of fetal thymus.
Lancet, 1965, 2, 151.

53 - HOFFMAN, HUIZENGA
Lymphoid hyperplasia of the intestine associated with hypogammaglobulinemia.
Gastroenterology, 1966, 46, n°6 - 744.

54 - HOLMES B., QUIE P.G., WINDHORST D.B. and GOOD R.A.
Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function.
Lancet, 1966, 1, 1225.

55 - HOLUB M.
Le problème du petit lymphocyte.
Rev. Franç. et Clin. et Biol. 1962, 7, 699.

56 - HOLBOROW E.J.
The immunological capabsility of small lymphocytes.
Lancet, 1967, 1, 1049.

57 - HONG R., SCHUBERT W.K., PERRIN E.V., WEST C.D.
Antibody deficiency syndrom associated with β_2 macroglobulinemie.
J. Pediatrics, 1962, 61, 831.

58 - HORAN M. and COLEBATCH J.H.
Relation between splenectomy and subsequent infection.
Arch. Dis. Child. 1962, 37, 398.

59 - HUNTLEY C.U., LAFFERTY J.W., LYERLY A.
Antibody deficiency syndrom with increased gamma 1 M globulins and absent gamma$_1$ A globulins and gamma 2 globulins.
Pediatrics, 1963, 32, 407.

60 - ISRAEL, ASSELAIN R., BURTIN C., CHEBAT J.
Un trouble biologique nouveau : l'agammaglobulinémie avec β_2 macroglobulinémie.
Bull. Soc. Médicale de Paris, 1er avril 1960, 76-519.

61 - JANEWAY C.A.
I - Development of immunity in the child.
II - Immunological deficiency states.
1966, 41, 358 et 366.

62 - JANEWAY C.A., GITLIN
Ad. Pedia. 1955, 9, 65.

63 - JANEWAY C.A.
Progress in immunology.
The Jo. of Ped. juin 1968, 72, n°6, 885.

64 - JARNUNS
Protein losing gastroenteropathy.
Blackwell Scientific Publications.
1963, Oxford 26-30.

65 - LAMY M., NEZELOF C., SELIGMANN M., GRISCELLI
Acquisition de l'immunité chez l'enfant.
IIIe Congrès de l'Association des Pédiatres des Nations latines.
Gênes 1966 - 1579-1592.

66 - LAMY M. et NEZELOF C.
L'hypoplasie thymique du nourrisson.
Rev. Franç. Et. Clin. biol. 1965, 10, 463.

67 - LAPLANE R., BURTIN P., CURIONI S., HOULET A., GRAVELEAU D., Le BALLE J.C.
Sur un cas d'agammaglobulinémie atypique. Etude biologique et génétique.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38-1485.

68 - LAWRENCE H.S.
The transfer in humans of sensitivity to streptococcal M.substance and to tuberculin with disrupted leukocytes.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 219.

69 - LEVEQUE B., PERELMAN R.
Arch. Mal. Ap. digestif, 1961, 50-1250.

70 - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J.M., ROUX C., SEGUIN M. et RICHARDET J.M.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Ann. Pédiat. (Paris), 1965, 8-9 507.

71 - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J.M. et ALLANEAU Cl.
Alymphocytose congénitale, greffe thymique le 28e jour.
Ann. Pédiat. (Paris), 1966, 12, 804.

72 - MERLER E. and ROSEN E.S.
The gammaglobulins. The structure and synthesis of immunoglobulins. I and II.
New Engl. J. Med. 1966, 275, 480.
New Engl. J. Med. 1966, 275, 536.

73 - MOZZICONACCI P., NEZELOF C., ATTAL C., GIRARD F., TRUNG P.H., WEIL J., DESBUQUOIS B. et GADOT M.
La lymphohistiocytose familiale.
Arch. Franç. Bédiat. 1965, 22, 385.

74 - NEZELOF C., JAMMET M.L., LORTHOLARY P., LABRUNE B. et LAMY M.
L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. 1964, 21, 897.

75 - NEZELOF C.
Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency. Pure alymphocytosis, in Immunologic deficiency diseases in man. Third developmental immunology Workshop.

Sanibel Island Fort Meyers, Febr.1967.
To be published by Good R.A. and
Finstad J.

76 - NOWELL P.C.
Phytohaemagglutin an initiation on
mitosis in cultures of normal human
leucocytes.
Cancer Res. 1960, 20, 462.

77 - OWEN C.A. Jr., Mac KENZIE B.F.,
HUIZENGA K.A.
Turn over of gammaglobulin in a
patient with agammaglobulinemia as
measured by radio activated human
gammaglobulins.
J. App.Physio. 1956, 18-654.

78 - PAGE A.R. and GOOD R.A.
Studies on cyclic neutropenia.
Am. J. Dis. Child., 1957, 94, 623.

79 - PAGE A.R., HANSEN A.E. and GOOD R.A.
Occurence of leukemia and lymphoma in
patients with agammaglobulinemia.
Blood, 1963, 21, 197.

80 - PAUPE J. et MEYER J.
Les moyens de défense du nouveau-né
contre l'infection.
21e Congrès des Pédiatres de Langue
française E.S.P., Paris, 1967.

81 - PETERSON R.D., COOPER M.D. and GOOD R.A.
The pathogenesis of immunologic
deficiency diseases.
Am. J. Med. 1965, 38, 579.

82 - RENINGTON J.S., VOSTI K.L., LIETZE A., ZIMMERMAN A.L.
Serum proteins and antibody activity in human nasal secretions.
J. Cli. Invest. 1964, 43, 1613.

83 - ROPARTZ
Apports de certains groupes sériques à la génétique.humaine.
Gazette Médicale de France, mai 1967.

84 - ROSEN F.S., SHERWIN V., KEVY-EZIO MERLER, JANEWAY C.A., GITLIN DAUIN
Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia : deficiency of 75 gammaglobulins in the presence of 19-S gammaglobulins.
Pediatrics, 1961, 28, n°2.

85 - ROSEN F.S., GITLIN D. and JANEWAY C.A.
Alymphocytosis, agammaglobulinemia, homografts and delayed sensitivity.
Lancet, 1962, 1, 380.

86 - RUBIN W., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H
Immunofluorescent studies in adult coeliac disease.
J. Clin. Invest. 1965, 44, n°3 - 475.

87 - SCHALLER J.
Hypergammaglobulinaemia antibody deficiency, autoimmune haemolytic anaemia and nephritis in infant with a familial lymphopenic immune defect.
Lancet, 1966, 2, 825.

88 - SELIGMANN M.
Les déficits congénitaux en immuno-globulines.
Cahiers du Collège de Médecine, mai 1967.

89 - SMITH R.T. and EITZMANN D.V.
The development of the immune response.
Pediatrics, 1966, 37, 822.

90 - TOMASI T.B., ZIEGELBAUM S.
The selective occurence of Ig A globulin in certain body fluids.
J. Clin. Investigation 1963, 42-1552.

91 - VESIN P.
De la diarrhée des carences en immunologlobulines aux entéropathies avec perte de protéines.
Semaine des Hôpitaux 14-12-1965, 41e A n°52 - 3014.

92 - VESIN P.
Les carences en immunoglobulines.
Essai de classification bioclinique.

93 - VESIN P., HIRSH-MARIE H., CARASSO R., CATTAN R.
Les carences immunitaires frustres.
Nouvelles études cliniques et biologiques.
Semaine des Hôpitaux, 8.1.1964, 40°A, n°1, p.21.

94 - VESLOT J., NEZELOF C. et VILLEMIN P.
Becegite mortelle, agammaglobulinémie, alymphoplasmocytose et hypoplasie thymique (à propos d'une observation).
Arch. Franç. Pédiat. 1966, 23, 113.

95 - WEST C.D., HINRICHS V., HINCKLE N.H.
Quantitative determination of the serum globulins β_2 A et β_2 M by immunoelectrophoretic analysis.
J. Lab. Clin. Med. 1961, 58-137.

96 - WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H.
Immunoglobulins level from the newborn period to adultwood and immunoglobulin deficiency states.
J. Clin. Investig. 1962, 41-2050.

97 - WEST C.D., HONG R. and HOLLAND N.H.
Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 2054.

98 - WILLIAMS R.T.
Acquired dysgammaglobulinemia in young man.
Clin. exp. Immunol. 1966,1, 223.

99 - WOLF J.K.
Primary acquired agammaglobulinemia with a family history of collagen disease and hematologic disorders.
New Engl. J.Med. 1962, 266, 473.

100 - WOULHEIM F.A., BELFRAGE S., COSTER C. and LINDHOLM H.
Primary "acquired" hypogammaglobulinemia. Clinical and genetic aspects of 9 cases.
Acta Med. Scandinav. 1964, 1, 176.

101 - HOLBOROW E.J.
Cell mediated immunity.
Lancet, 1967, 1, 1098.

102 - NEZELOF C.
Classification des maladies immunodéficitaires.
Arch. Franç. de Péd. août-sept.1968, XXV, n°7.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-